

PHARMAKOLOGIE
TRIZYKLISCHER ANTIDEPRESSIVA
UND THERAPEUTISCHE WIRKUNG

EMPIRISCHE UND PROSPEKTIVE
EVALUIERUNG

Ernst Ehgartner

Disl. ui. München

1987





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554827_0054

Aus der Psychiatrischen Klinik der Universität München

Vorstand: Professor Dr. H. Hippus

PHARMAKOLOGIE TRIZYKLISCHER ANTIDEPRESSIVA

UND THERAPEUTISCHE WIRKUNG.

EMPIRISCHE UND PROSPEKTIVE EVALUIERUNG:

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Ernst Ehgartner

aus

München

München 1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. H. Hippius

Mitberichterstatter: Prof. Dr. P. Eyer

Mitbetreuung durch den
promovierte Mitarbeiter: Dr. G. Jungkuz

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 10.12.1987

MEINER FAMILIE GEWIDMET

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1 - 14
1.1 Entstehung der Depressionshypothesen	1
1.1.1 Die Aminmangelhypothesen	1
1.1.1.1 Die Katecholaminmangelhypothesen	1
1.1.1.2 Die Serotoninmangelhypothesen	2 - 3
1.1.2 Kritikpunkte der Aminmangelhypothesen	4 - 5
1.1.3 Die Hypothese der Down-Regulation post-synaptischer Noradrenalinrezeptoren und ihre Kritikpunkte	5 - 7
1.1.4 Die Hypothese der Up-Regulation post-synaptischer Alpha-Rezeptoren	7 - 8
1.2 Trizyklische Antidepressiva	8
1.2.1 Chemie und Metabolisation der trizyklischen Antidepressiva	8 - 10
1.2.2 Pharmakologie der trizyklischen Antidepressiva	10 - 12
1.3 Fragestellung	13 - 14
2. <u>Methodik</u>	15 - 21
2.1 Retrospektive Untersuchung	15 - 16
2.2 Prospektive Untersuchung mit Clomipramin	17
2.2.1 Patientenauswahl	17
2.2.1.1 Einschlußkriterien	17 - 18
2.2.1.2 Ausschlußkriterien	18
2.2.2 Behandlungsverlauf	18 - 19

	Seite
2.2.3	Psychopathometrische Untersuchungen 19
2.2.3.1	Definition des Therapieerfolges 19
2.2.4	Laboruntersuchungen 20 - 21
2.2.5	Statistik 21
3.	<u>Ergebnisse</u> 21 - 49
3.1	Retrospektive Untersuchung 21
3.1.1	Häufigkeit der Verordnung von AD alleine und in Kombination 22 - 23
3.1.1.1	AD-Gabe bei verschiedenen Diagnosen 24 - 29
3.1.2	Dosierung der AD und Diagnosen 30 - 37
3.2	Prospektive Untersuchung 38
3.2.1	Beschreibung der Patientengruppe 38 - 40
3.2.2	Globaler Therapieerfolg 40
3.2.2.1	Therapieerfolg und krankheitsabhängige und unabhängige Variablen 41 - 43
3.2.2.2	Therapeutische Effekte der Behandlung und Serumspiegel 44 - 49
4.	<u>Diskussion</u> 50 - 78
4.1	Retrospektive Untersuchung 50
4.1.1	Methodische Probleme 50 - 51
4.1.2	Anwendungshäufigkeit und Dosierung 51 - 60
4.2	Prospektive Untersuchung 60
4.2.1	Methodische Probleme 60 - 64
4.2.2	Patientengruppe 65 - 67
4.2.3	Therapieerfolg 68 - 72
4.2.4	Serumspiegel 72 - 78

5.	<u>Zusammenfassung</u>	79 - 81
6.	<u>Literatur</u>	82 - 89

Mein besonderer Dank gilt

Herrn Prof. Dr. H. Hippius von der Psychiatrischen
Klinik der Universität München für die Bereitstellung
des Themas und die Korrektur der Arbeit,

Herrn Dr.med. G. Jungkunz von der Psychiatrischen
Klinik der Universität München für die hervorragende
Betreuung meiner Arbeit und für zahlreiche wertvolle
Hinweise,

Herrn Dr.rer.nat.H.J. Kuss von der Psychiatrischen
Klinik der Universität München für Beratung in
pharmakologischen Fragen und

Frau Hilde Braun für die formale Gestaltung.



1.1 Entstehung der Depressionshypothesen:

1.1.1 Die Aminmangelhypothesen:

1.1.1.1 Katecholaminmangelhypothesen:

Ein Ansatz zum naturwissenschaftlichen Verständnis der endogenen Depressionen wurde durch die Entdeckung der depressionslösenden Wirkung von Imipramin, einem tri-zyklischen Abkömmling des Antihistaminikums Iminodibenzyl durch KUHN (33) 1957 und von dem Antituberkulum Iproniazid durch KLINE (31) 1957 ermöglicht. Beide, verschiedenen Stoffklassen angehörenden Medikamente, wirken auf unterschiedlichen Wegen als Katecholaminagonisten.

Davon ausgehend, daß katecholaminverarmende Substanzen depressionsauslösend aber auch katecholaminerge Substanzen depressionslösend wirken können, formulierten BUNNEY und DAVIES (14) 1965 die bekannte Katecholaminmangelhypothese der Depression. Diese Hypothese, auch im selben Jahr von SCHILDKRAUT veröffentlicht, fordert, daß "einige, wenn nicht alle Depressionen verbunden sind mit einer absoluten oder relativen Abnahme von Katecholaminen, besonders Noradrenalin, die an zentralen adrenergen Rezeptoren verfügbar sind" (47).

1.1.1.2 Serotoninmangelhypothese:

Im Tierversuch konnte MATUSSEK (40) 1965 zeigen, daß im Gehirn bei Reserpingabe und Erschöpfungszuständen sowohl der Noradrenalingehalt erniedrigt, als auch die Serotoninkonzentration erhöht ist und daß je nach dem Tagesrhythmus entsprechenden Aktivitätszustand die biogenen Amine solchen Veränderungen unterworfen sind.

LAPIN und OXENKRUG (38) formulierten 1969 die Hypothese, daß auch ein Serotoninmangel bei der Depression bestehe. Dieses Serotonindefizit wurde durch eine Verschiebung des Stoffwechsels zugunsten der Kortikoide und zu Lasten des Serotonins erzeugt. Je nach Veränderungen im Gleichgewicht zwischen dem Serotonin- und Noradrenalinssystem im Gehirn ergäben sich daraus verschiedene Ausprägungen der Depression. Bei der asthenischen und retardierten Depression wäre mehr das Katecholaminsystem und bei der melancholischen und ängstlichen Depression mehr das Serotoninsystem verändert und deshalb wären serotonerge und adrenerge Wirkungen der AD für den therapeutischen Effekt wichtig. In dieser Hypothese, so kritisierte 1975 BALDESSARINI (3), wurde einfach in Analogie zur Katecholaminhypothese gefolgert, daß ein Serotoninmangel der Depression gleicht und ein Überschuß der Manie. Viele Verhaltens- und Pharmakologiestudien würden diesen Hypothesen entgegengesetzte Ergebnisse zeigen, z.B. kann ein Serotoninüberfluß mit einem hemmenden Effekt verbunden sein, während eine erniedrigte Verfügbarkeit von Serotonin erregend wirkt. So könnte man auch

gegenteilig schlußfolgern und einen Serotoninüberschuß mit der Depression verknüpfen.

1.1.2 Kritik an den Aminmangelhypothesen:

Einige Lücken und auch Widersprüche zeigen die Aminmangelhypothesen der Depression. Folgende Punkte lassen sich nach SULSER (52) durch diese Hypothesen alleine nicht erklären:

1. Der zeitliche Unterschied zwischen biochemischen und pharmakologischen Wirkungen, die durch die trizyklischen AD sofort einsetzen und ihrer therapeutischen Wirksamkeit die eine mehrwöchige Behandlung benötigt.
2. Das unterschiedliche therapeutische Ansprechen trotz der gleichen pharmakologischen Reuptake-Hemmung von Katechol- und Indolaminen.
3. Der Befund, daß Kokain zwar ein starker Noradrenalin-Reuptake-Hemmer ist, aber keine antidepressive Wirksamkeit besitzt.
4. Das Versagen bei Substitution mit Vorstufen von Adrenalin und Serotonin die depressive Symptomatik sofort zu beheben.
5. Die antidepressive Unwirksamkeit von Amphetamin, das pharmakologische Eigenschaften hat wie Monoaminoxidasehemmer als auch von trizykl. AD.

6. Ergebnisse, die zeigen würden, daß die Behandlung der Depression den Monoaminstoffwechsel in dieselbe Richtung ändert, die in den Aminmangelhypothesen postuliert wurde.

Weitere Argumente gegen die klassische Aminmangelhypothese liefern neuere antidepressiv wirksame Substanzen wie Mianserin und Iprindol. Sie führen weder über eine Reuptake-Blockade noch über eine Hemmung der Monoaminoxidase zu einer Konzentrationserhöhung von Noradrenalin oder Serotonin in der Synapse (13, 29).

1.1.3 Hypothese der Down-Regulation postsynaptischer Noradrenalinrezeptoren:

Neben den bekannten Wirkungen auf die Praesynapse durch trizyklische AD fand VETULANI (58) 1976 eine verringerte Empfindlichkeit des postsynaptischen Adenylatcyclasesystems auf Noradrenalin nach mehrwöchiger Demethylimipramin (DMI) einem klassischen trizykl. AD und eine Überempfindlichkeit nach Reserpinverabreichung.

VETULANI hielt es für möglich, daß die therapeutische Wirkung von trizyklischen AD eher mit adaptiven Veränderungen in der Empfindlichkeit des postsynaptischen noradrenalin-gesteuerten Adenylatcyclasesystem verbunden ist, als mit den sofort einsetzenden praesynaptischen Wirkungen.

Eine Begründung dieser Annahme sieht er in dem bekannten Kritikpunkt der Katecholaminmangelhypothese, welche nicht in der Lage ist, den Zeitunterschied zu erklären zwischen den akuten pharmakologischen und biochemischen Wirkungen der AD und dem verzögerten depressionslösenden Effekt.

SULSER (53) zeigte nun, daß eine einzige Dosis Demethyl-imipramin die Reaktion des postsynaptischen intracellulären Adenylatcyclasesystems auf Noradrenalin vergrößert, während chronische Verabreichung eine Down-Regulation verursacht. Diese Down-Regulation kann verbunden sein mit einer Abnahme der Noradrenalinrezeptorendichte.

Die erfolgreiche Unterdrückung des Adenylatcyclasesystems durch trizyklische AD mit starker Serotonin-Aufnahmehemmung wie Chlorimipramin, ein chloriertes Derivat des Imipramins und Amitriptylin könnte auf ihre in-vivo-Metabolisation zu potenten Noradrenalin-Aufnahmehemmern beruhen. Jedoch scheint andererseits für die komplette Ausbildung einer Down-Regulation ein voll funktionsfähiges serotonerges System notwendig. Eine funktionelle Ausschaltung serotoninerger Neurone verhindert eine Down-Regulation (54 , 4). Möglicherweise führt dieser Befund zu einer Brücke zwischen noradrenerger und serotoninerger Wirkung der AD.

Die Aufnahmehemmung der trizyklischen AD kann möglicherweise nicht als Ursache der Down-Regulation angesehen werden, denn das Neuroleptikum Chlorpromazin, das ebenfalls die Noradrenalinaufnahme hemmt, führt nicht zu einer Änderung der Empfindlichkeit zentraler Beta-Rezeptoren (52). Unter nicht-medikamentöser Behandlung mittels Elektrokrampftherapie

- , -
läßt sich auch eine Down-Regulation nachweisen (59).

Als Kritikpunkt gegen die Down-Regulation als wichtige Eigenschaft antidepressiver Maßnahmen muß aufgeführt werden, daß bei einigen Medikamenten die nicht antidepressiv wirksam sind wie Amphetamin (15) und Clozapin (43) auch eine Down-Regulation auftritt.

1.1.4 Hypothesen der Up-Regulation postsynaptischer

Alpha-Rezeptoren:

Die bekannten AD beeinflussen die Empfindlichkeit weiterer spezifischer Dopamin-, Serotonin-, Histamin-Alpha 1- und Alpha 2-Rezeptoren (53, 24, 45). DMI mindert beispielsweise nach Langzeitgabe die Empfindlichkeit praesynaptischer autoregulativ-hemmender Alpha-Rezeptoren und fördert damit die Noradrenalinfreisetzung (26).

Als Up-Regulation im Sinne einer Überempfindlichkeit wird ein Regulationsmechanismus nach chronischer AD-Gabe bei postsynaptischen Alpha-1-Rezeptoren bezeichnet (15, 59). Diese Up-Regulation bewirken auch AD wie Iprindol (15), die keine Alpha-1-Rezeptor blockierende Wirkung besitzen. Ein weiterer Hinweis, daß die Up-Regulation in Beziehung zu einem antidepressiven Effekt steht, zeigen Befunde über eine Up-Regulation der Alpha-1-Rezeptoren nach nicht-medikamentöser antidepressiver Behandlung mittels Elektrokrampftherapie (59).

Welcher Stellenwert dieser Befund der Up-Regulation hat, werden weitere Untersuchungen zeigen müssen.

Alle vorgestellten Hypothesen über Veränderungen während der depressiven Krankheit wurden indirekt aus pharmakologischen Erkenntnissen abgeleitet und es ist deshalb nicht möglich eine Hypothese über die andere zu erheben, denn sie stehen auf dem gleichen Fundament.

1.2 Trizyklische Antidepressiva:

1.2.1 Chemie und Metabolisation trizyklischer Antidepressiva:

Die trizyklischen AD leiten sich alle von Imipramin durch Veränderung am Zentralring oder an der Seitenkette ab und lassen sich so als Diphenylamin oder Diphenylmethanderivate auffassen. Für das erstere kann das durch Chlorierung des Imipramins entstandene Chlorimipramin (Clomipramin) genannt und Amitriptylin als Diphenylmethanabkömmling angeführt werden (8). Beim tetrazyklischen Maprotilin liegen die Ringe ähnlich verwinkelt zueinander wie beim klassischen trizyklischer Imipramin und man könnte es auch im weitesten Sinn durch diese volumetrische Ähnlichkeit als trizyklisches AD betrachten (9).

Die Metabolisation trizykl. AD erfolgt über drei Abbauewege: Demethylierung am Stickstoff zu sekundären Aminen, N-Oxidation und Hydroxilierung am Ringsystem und anschließender Konjugation dieser Hydroxygruppen mit Glucuronsäure (11).

Beim Imipramin entstehen neben Demethylimipramin, 2-Hydroxy- und 10-Hydroxyderivate, beim Clomipramin entsprechend Demethylclomipramin und 2-Hydroxy- oder 8-Hydroxyderivate, je nachdem, ob die Hydroxylgruppe am gleichen Ring wie das Chloratom oder am anderen Ring sitzt. Aus Amitriptylin folgt das Nortriptylin und das 10-Cis-oder Transhydroxynortriptylin, bzw. das 10-Cis-Transhydroxyamitriptylin. Das tetrazyklische Maprotilin, selbst ein sekundäres Amin, wird wie die trizykl. AD verstoffwechselt zu Demethylmaprotilin und zu weiteren Hydroxyderivaten (35).

Bei oraler Applikation können durch den "first-pass-effect" in der Leber 23 bis 71% der Muttersubstanz verstoffwechselt werden (23) und bei Imipramin sind etwa 30 verschiedene Metaboliten bekannt. Wie durch Manipulation an der Seitenkette oder am Grundgerüst des Imipramins Änderungen in der Pharmakologie, z.B. in Beziehung auf die Serotonin- und Noradrenalin-Reuptake-Hemmung, und im klinischen Wirkprofil entstehen und damit neue trizyklische AD, so entsteht auch bei der Metabolisation eine Verschiebung der Pharmakologie und des Wirkprofils. Fast alle Abbaustufen des Amitriptylins beeinflussen den Monoaminstoffwechsel (27), und man kann vermuten, daß dies auch für alle anderen Imipraminderivate gilt. Entsprechend können auch einige Metaboliten, z.B.

Nortriptylin alleine wieder als AD gegeben werden.

Die Serumhalbwertszeit ($t_{1/2}$) der tertiären trizyklischen AD ist kürzer als die ihrer demethylierten Abbauprodukte (37). Deshalb ist es für die klinische Serumspiegelbestimmung wichtig, neben der Muttersubstanz auch ihren Demethylmetaboliten zu bestimmen. Eine Variabilität um das 10- bis 30fache der Serumspiegel trizyklischer AD ist interindividuell möglich. Als Faktoren der Variabilität gelten die individuelle, genetisch gesteuerte Enzymaktivität, das Verteilungsvolumen, die Serumeiweißbindung, das Alter des Patienten und Wechselwirkungen mit anderen Pharmaka (36).

1.2.2 Pharmakodynamik der trizyklischen AD:

Die trizyklische Antidepressiva (TAD) beeinflussen histaminerge, cholinerge, serotonerge und noradrenerge Systeme. Der folgende Überblick beschränkt sich auf noradrenerge und serotonerge Wirkungen, die wieder in akute oder chronisch-adaptive unterteilt werden können. Zu den letzteren zählen die Veränderungen der Dichte als auch der Sensibilität von prä- und postsynaptische Aminrezeptoren (4). Akut erhöhen die TAD die biogenen Amine Noradrenalin und Serotonin im synaptischen Spalt durch Hemmung der Wiederaufnahme in das präsynaptische Neuron. Einen Überblick über die Reuptake-Hemmung gibt die Aufstellung der ED₅₀

(Effektivdosis 50%) nach MAITRE (39) gibt Tab. 1

Tab. 1: ED₅₀ in Bezug auf die Noradrenalin
und Serotoninaufnahme (39).

	NA - uptake ED ₅₀ (mg/kg)	5-HT-uptake ED ₅₀ (mg/kg)
Imipramine	7	70
Desimipramine	3	(100,64%)
Clomipramine	30	30
Amitriptyline	50	200
Nortriptyline	-	-
Maprotiline	25	(600 a)

So müßte Clomipramin etwa 4 mal so hoch und Amitriptylin ungefähr 7 mal so hoch wie Imipramin dosiert werden, um die gleiche Wirkung auf die NA-Reuptake-Hemmung zu erzielen. Eine gleiche Aufnahmehemmung von Serotonin benötigt ungefähr eine halb so hohe Clomipramin- oder eine dreifache Amitriptylin-Dosis wie Imipramin-Dosis.

Die Blockade von prae- und postsynaptischen NA- und Serotonin-Rezeptoren zählt zu den akuten Wirkungen. HYTTEL (28) ermittelte folgende Konzentrationen für halb-maximale Rezeptorblockade (ID₅₀):

Tab. 2: Konzentration von Antidepressiva bei halb-maximaler Rezeptorblockade (aus 28)

ID50 nM	5-HT	NA	DA
Chlorimipramine	1,5	24	4300
Amitriptyline	40	24	5400
Imipramine	35	20	18000
Nortriptyline	590	7,7	3600
Desmethylchlorimipramine	41	0,46	2200
Desipramine	210	0,97	9100
Maprotiline	3000	8,4	10000

Eine etwa gleich dichte NA-Rezeptorbelegung müßte erfolgen, wenn man Imipramin und Amitriptylin annäherungsweise gleich hoch und Desmethylimipramin etwa 50 mal niedriger dosiert. Derartige grobe Richtlinien lassen sich bei allen aufgeführten AD für die Reuptake-Hemmung und Rezeptorblockade aufstellen und man kann damit die Wirkung der einzelnen TAD auf noradrenerge oder serotonerge Neurone abwägen.

1.3 Fragestellung der Arbeit:

Aus der Wirkungsweise antidepressiver Maßnahmen entstanden die verschiedenen Hypothesen der endogenen Depression, die sich entweder auf Veränderungen im Serotonin- oder Noradrenalinssystem stützen. Dementsprechend sollte eine Depression mit einer relativen Insuffizienz des Noradrenalin-systems eine retardiert-asthenische Symptomatik zeigen im Gegensatz zum Serotoninmangel, der sich in einer melancholisch und ängstlich gefärbten Depression äußern sollte. Deshalb müßten Patienten mit einer retardiert-asthenischen Depression besser auf trizyklische AD mit ausgeprägter noradrenerger Wirkung ansprechen und depressive Patienten, die auch melancholisch und ängstlich sind, auf stärker serotonerge AD.

Die im Tierexperiment meßbaren Wirkungen auf Noradrenalin und Serotonin durch Reuptake-Hemmung und Rezeptorblockade stehen der klinischen Erfahrung gegenüber. Bei der Behandlung depressiver Patienten müssen, um Äquivalenzdosen angeben zu können, natürlich auch die Metaboliten berücksichtigt werden. In Tab. 3 wurden Äquivalenzdosen trizyklischer AD entsprechend der Untersuchung von HYTTEL aufgestellt (24).

Tab. 3 Äquivalenzdosen trizyklischer AD entsprechend
der Untersuchung von HYTTEL (27):

Trizyklische Antidepressiva	Äquivalenzdosis in Bezug auf	
	das noradrenerge System	das serotonerge System
Amitriptyline	1	1
Imipramin	0,16	0,86
Clomipramin	0,07	0,04
Maprotilin	0,16	58,82

Zur Vereinfachung wurde angenommen, daß der wichtigste Metabolit bei der Behandlung beim Menschen in gleicher Konzentration wie die Muttersubstanz auftritt.

In dieser Untersuchung soll deshalb zuerst retrospektiv geklärt werden, in welchen Dosierungen AD verordnet werden.

Um den hypothetischen Zusammenhang zwischen klinischer Wirkung und stärker noradrenerg oder serotonerg wirkender trizyklischer AD überprüfen zu können, wird in einer prospektiven Studie der Zusammenhang zwischen klinischer Wirkung und Plasmakonzentration von Clomipramin und dessen Metaboliten Desmethylclomipramin bei der Behandlung endogen depressiver Patienten untersucht.

2. Methodik:

2.1 Retrospektive Untersuchung:

Von den stationär aufgenommenen Patienten des Jahres 1981 wurden außer der üblichen Anlage einer Krankengeschichte die mit Hilfe des ICD-Schlüssels (16) erstellten Diagnosen und weitere krankheits- und behandlungsspezifische Daten gespeichert. Diese Daten wurden zur retrospektiven Untersuchung herangezogen.

Zuerst wurde ermittelt, wie häufig AD bei allen aufgenommenen Patienten des Jahres 1981 alleine oder in Kombination mit anderen Psychopharmaka oral, verabreicht wurden. Der weitere Untersuchungsgang beschränkte sich auf die häufiger verwendeten tri- bzw. tetrazyklischen AD Amitriptylin, Imipramin, Clomipramin und Maprotilin: Wie häufig wurden diese vier Medikamente alleine oder in Kombination mit dem Neuroleptika Haloperidol oder Perazin eingesetzt. Sodann wurde die jeweilige Anzahl folgender Diagnosen, gestellt nach dem internationalen Glossar der Weltgesundheitsorganisation (16) ermittelt:

- Paranoide Form der Schizophrenie (ICD-Nr. 295.7),
- Schizoaffektive Psychose (ICD-Nr. 295.7),
- Endogene Depression, bisher monopolar (ICD-Nr. 296.1),
- Depression im Rahmen einer zirkulären Verlaufsform einer manisch-depressiven Psychose (ICD-Nr. 296.3),

- Zirkuläre Verlaufsform einer manisch depressiven Psychose ohne Angaben über das vorliegende Zustandsbild (ICD-Nr. 296.5),
- Einfache paranoide Psychose (ICD-Nr. 297.0),
- Neurotische Depression (ICD-Nr. 300.4),
- Hypochondrische Neurose (ICD-Nr. 300.7),
- Längerdauernde depressive Reaktion (ICD-Nr. 309.1).

Danach wurde untersucht, wie häufig die oben aufgeführten AD insgesamt bei diesen verschiedenen Diagnosen alleine oder in Kombination mit Neuroleptika gegeben wurden. Im nächsten Untersuchungsschritt wurde die Verordnungshäufigkeit der vier AD als Monotherapie oder in Kombination mit den Neuroleptika Haloperidol und Perazin bei den einzelnen Diagnosen ermittelt. Außer der Verordnungshäufigkeit wurde untersucht in welchen Tagesdosen, über welchen Zeitraum und mit welchen Gesamtmengen AD verabreicht wurden und wie sich diese Faktoren bei zusätzlicher Gabe von Neuroleptika (Haloperidol oder Perazin) änderten.

2.2 Prospektive Untersuchung mit Clomipramin:

2.2.1 Patientenauswahl:

2.2.1.1 Einschlußkriterien:

In einer prospektiven Studie wurden insgesamt 25 Patienten mit Clomipramin über eine Beobachtungsdauer von 28 Tagen behandelt.

Zur Aufnahme in die Studie mußten folgende Kriterien erfüllt sein:

Vorliegen eines depressiven Syndroms, das eine stationäre Behandlung notwendig machte.

Die diagnostische Zuordnung erfolgte gemäß dem Diagnose-schlüssel und Glossar psychischer Krankheiten I.C.D.

(16). Nur die Diagnosen endogene Depression bisher monopolar I.C.D. 296.1 und Depression im Rahmen einer zirkulären Verlaufsform einer manisch depressiven Psychose wurden für die Studie berücksichtigt. Zusätzlich wurde zur weiteren Abklärung der Diagnose die Forschungskriterien RDC (51) herangezogen. Mit Hilfe dieser Kriterien wurde bei den Patienten ein agitiertes und ein gehemmtes Syndrom beschrieben. Ein agitiertes Syndrom wurde angenommen wenn mindestens 2 der folgenden Phänomene bei den Patienten beobachtet wurden: Unruhiges

Auf- und Abgehen, Kneten der Hände und Finger, Unfähigkeit ruhig zu sitzen, Ziehen oder Reiben an Haare, Haut, Kleidung oder an anderen Gegenständen, plötzliche Ausbrüche von Schimpfen und Klagen, redet immerfort ohne aufhören zu können.

Ein gehemmtes Syndrom wurde diagnostiziert, wenn sich mindestens zwei der folgenden Symptome beim Patienten zeigten: Verlangsamte Sprache, verlängerte Pausen vor Antworten, leise oder monotone Sprache, Mutismus oder deutlich verringerte Sprachproduktion, verlangsamte Körperbewegung.

Anhand der Hamilton-Depressions-Skala (25) mußte vom untersuchenden Arzt eine Mindestpunktzahl von 16 gegeben werden.

2.2.1.2 Ausschlußkriterien:

Als Ausschlußkriterien galten belangvolle körperliche Erkrankungen, Schwangerschaft und zusätzliche Gabe anderer Antidepressiva oder Neuroleptika.

2.2.2 Behandlungsverlauf:

Eine Auswaschperiode von 3 Tagen war bei vorbehandelten Patienten vor Aufnahme in die Studie vorgesehen. Als Begleitmedikation war nur Chloralhydrat zum Schlafen erlaubt.

Die Patienten erhielten in aufsteigender Dosierung bis 150 mg Clomipramin täglich, wobei die erste Dosis von 75 mg morgens um 8.30 Uhr und die zweite Dosis um 10.00 Uhr gegeben wurde.

2.2.3 Psychopathometrische Untersuchungen:

Parallel zu den Plasmaspiegeln, aber schon bei der Aufnahme in die Studie am ersten Tag wurden psychopathologische Ratings durchgeführt:

Eine psychopathometrische Untersuchung erfolgte am 1., 7., 14., und 21. und 28. Tag der Studie mit der Hamilton-Depressions-Skala (25). Zusätzlich waren die Patienten angehalten die Selbstbefindlichkeitsbögen nach BECK (6) auszufüllen.

2.2.3.1 Definition des Therapieerfolges:

Patienten, die unter Behandlung eine Hamilton-Score von kleiner oder gleich 6 erreichten, wurden als Responder definiert. Patienten auf einem Score zwischen 7 und 12 Punkten wurden als mittlere Responder bezeichnet. Als Non-Responder wurden Patienten mit über 12 Punkten angesehen.

Außerdem wurde als Therapiekriterium die prozentuale Besserung (Ausgangswert minus Endwert in Prozent) berücksichtigt.

2.2.4 Laboruntersuchungen:

Die Blutabnahme zur Plasmaspiegelbestimmung erfolgte um 8.00 Uhr morgens am liegenden Patienten vor Einnahme der morgendlichen Dosis am 7., 14., 21. und 28. Tag der Studie. Die Blutproben wurden sofort eingefroren. Die Plasmaspiegel von Clomipramin und dessen Metaboliten Demethylclomipramin wurden nach Beendigung der Behandlung des jeweiligen Patienten mittels der Hochdruckflüssigkeitschromatographie (34) bestimmt, so daß der Untersucher keine Kenntnis der pharmakokinetischen Datenkette hatte.

Zur Extraktion wurde zu 1 ml Plasma 1 ml 2 m Natriumhydrogenkarbonatlösung ($\text{pH} = 10,5$) und als interner Standard 100 mg Protriptylin in 100 μl 0,1 n Schwefelsäure hinzugefügt. Anschließend wurde die Probe mit 6 ml einer 1%igen Isopropanollösung in Hexan über 15 Min. geschüttelt. Eine Trennung wurde durch eine 10-minütige Zentrifugation und Überführung von 5 ml der organischen Phase in ein anderes Röhrchen erreicht. Diese Probe wurde erneut mit 200 μl 0,1 n H_2SO_4 geschüttelt und nochmals zentrifugiert. Der Hexanüberstand wurde abgezogen und 150 μl dieser flüssigen Lösung in das Injektionssystem des Hochdruckflüssigkeitschromatographen pipettiert. Sämtliche verwendeten Gefäße bestanden aus Polypropylen.

Die Trennung im Hochdruckflüssigkeitschromatograph erfolgte an einer Nucleosil 5 μ 25 cm C-18-Säule. Als Eluens fand ein Gemisch aus 36% Acetonitril und 64% eines 0,1 molaren Kaliumphosphatpuffers mit einem pH von 2,8 Anwendung.

Die Detektion wurde unabhängig voneinander mit 2 verschiedenen Wellenlängen (214 nm und 254 nm) durchgeführt, um interferierende Substanzen zu erkennen.

Jede Probe wurde zweimal analysiert. Insgesamt wurden so 4 Einzelwerte erhalten, von denen der Mittelwert bestimmt wurde.

Bei Abweichungen von über 5% des ebenfalls errechneten Variationskoeffizienten wurde die Analyse wiederholt.

2.2.5 Statistik:

Es erfolgte vorwiegend eine kasuistische Beschreibung. Die Korrelation der Variablen Alter, Punktzahl auf der Hamiltonskala vor Behandlungsbeginn und am letzten Tag der Studie, prozentuale Besserung, Clomipraminserumspiegel, Demethylclomipraminserumspiegel, Demethylierungsquotient wurde mittels einfacher Regressionsanalyse berechnet.

3. Ergebnisse:

3.1. Retrospektive Studie:

3.1.1 Häufigkeit der Verordnung von AD allein und in

Kombination mit Neuroleptika:

Zur medikamentösen Behandlung der 2925 stationär aufgenommenen Patienten des Jahres 1981 wurden Antidepressiva, entweder alleine oder auch in Kombination, insgesamt 1156 mal eingesetzt

Davon wurde in 26,2% (303 mal) der Verordnungen Amitriptylin verabreicht. Amitriptylin war das von allen AD am häufigsten verordnete Medikament. In 9,6% (111 mal) der Verabreichungen wurde Clomipramin gegeben, in 5,6% (65 mal) Imipramin und in 3,8% (45 mal) Maprotilin. Insgesamt wurden diese 4 AD etwa gleich häufig mit den Neuroleptika Haloperidol oder Perazin kombiniert (in 22,7% aller Verabreichungen 263 mal) oder alleine angewandt (in 22,4% aller Verordnungen, 259 mal). Aufgeschlüsselt in die einzelnen Medikamente zeigt sich aber, daß Clomipramin als einziges AD häufiger alleine eingesetzt wird (5,36%), während Amitriptylin (13,29%), Imipramin (3,28%) und Maprotilin (2,07%) öfters mit Neuroleptika kombiniert werden.

Einen Überblick über die Verordnungshäufigkeit von Amitriptylin, Imipramin, Clomipramin und Maprotilin gibt Tab. 4.

Tab. 4: Übersicht über die Verordnungshäufigkeit von
Amitriptylin, Imipramin, Clomipramin und Maprotilin
in Fallzahl (n) und in Relation (in Prozent) zu
allen verordneten AD.

	Insgesamt	n		Insgesamt	%	
		Mono	Komb.		Mono	Komb.
Amitriptylin	303	150	153	26,21	12,97	13,29
Imipramin	65	27	38	5,62	2,33	3,28
Clomipramin	111	63	48	9,60	5,36	4,15
Maprotilin	45	20	25	3,89	1,73	2,07
alle AD	1156			100		

3.1.1.1 AD Gabe bei verschiedenen Diagnosen:

Im Jahre 1981 wurden die folgenden Diagnosen zusammen
900 mal (100%) gestellt:

Eine endogene Depression, bisher nur monopolar verlaufend,
klassifiziert nach dem Diagnoseschlüssel ICD-Nr. 296.1
wurde 288 mal (32,0%) diagnostiziert. Eine Depression im
Rahmen einer zirkulären Verlaufsform einer manisch-depressiven
Psychose, ICD-Nr. 296.3, wurde 42 mal (4,6%), eine neurotische
Depression, ICD-Nr. 300.4 wurde 106 mal (11,7%), eine hypo-
chondrische Neurose, ICD-Nr. 300.7 wurde 45 mal (5,0%) und
eine längerdauernde depressive Reaktion, ICD-Nr. 309.1 wurde
58 mal (6,4%) bestimmt. 182 mal (20,2%) wurde eine paranoide
Schizophrenie ICD-Nr. 295.3 diagnostiziert und 179 mal
(19,8%) eine schizoaffektive Psychose ICD-Nr. 295.7.

In Tab. 5 wird die Häufigkeit der Diagnosen nochmal
wiedergegeben:

ICD-Nr.								
Diagnosen:	296.1	296.3	300.4	300.7	309.1	295.3	295.7	Gesamt
n	288	42	106	45	58	182	179	900
%	32,0	4,6	11,7	5,0	6,4	20,2	19,8	100

Tab. 5: Übersicht über die Häufigkeit der Diagnosen endogene Depression ICD-Nr. 296.1, manisch-depressive Psychose ICD-Nr. 296.3, eine neurotische Depression ICD-Nr. 300.4, hypochondrische Neurose ICD-Nr. 300.7, längerdauernde depressive Reaktion ICD-Nr. 309.1, paranoide Schizophrenie ICD-Nr. 295.3 und schizoaffektive Psychose ICD-Nr. 295.7 bei den stationären Patienten des Jahres 1981.

Bei diesen 900 Diagnosen wurden in 157 Fällen (17,4%) die Antidepressiva Amitriptylin, Imipramin, Clomipramin und Maprotilin jeweils alleine und in 94 Fällen (10,44%) zusammen mit einem Neuroleptikum Haldol oder Perazin verordnet.

Bei der endogenen Depression bisher nur monopolar verlaufend wurde in 10,88% (von 32% Krankheitsfälle) mit einem Monopräparat Amitriptylin, Imipramin, Clomipramin oder Maprotilin therapiert und in 3,33% der Behandlungen in Kombination mit Haldol, sowie in 2,33% mit Perazin. Das am häufigsten verordnete Medikament war Amitriptylin sowohl in der Monotherapie (6,66%), als auch zusammen mit Haldol (2,55%) und Perazin (1,77%). Clomipramin, das

zweithäufigst angewandte AD (2,55%) wurde mit Haldol in 0,33% und mit Perazin in 0,11 % kombiniert, Imipramin wurde am seltensten mit Perazin zusammen verabreicht (0,11%), aber genauso häufig mit Haldol wie Clomipramin (0,33%). Alleine wurde Amin 1,33% verordnet. Bei der Monotherapie findet Maprotilin am wenigsten Anwendung (0,33%), ebenso bei der Kombinationsbehandlung mit Haldol (0,11%). Die Häufigkeit der Kombination Maprotilin und Perazin entspricht mit 0,22% der Kombination Clomipramin und Perazin. Die Depression im Rahmen einer zirkulären Verlaufsform einer manisch-depressiven Psychose wurde bei einer Diagnosehäufigkeit von 4,66% in 1,44% alleine, entweder mit Amitriptylin, Imipramin oder Clomipramin behandelt, in 0,55% in Kombination mit Perazin und in 0,33% in Kombination mit Haldol. Maprotilin wird bei dieser Diagnose nicht verordnet. Wie bei der endogenen Depression (ICD-Nr. 296.1) wird Amitriptylin am häufigsten alleine (0,88%) verabreicht, gefolgt von Clomipramin (0,44%). Das am seltensten verwendete AD ist Imipramin (0,11%). Haldol wird außer mit Amitriptylin (0,22%) nur mit Clomipramin (0,11%) kombiniert, während Perazin nur mit Amitriptylin (0,33%) und mit Imipramin (0,22%) gleichzeitig appliziert wird.

Eine neurotische Depression, diagnostiziert in 11,77% wird in 2,22% mit einem der aufgeführten AD, in 0,55% zusammen mit Perazin und in 0,44% nur in der Kombination Haldol und Amitriptylin behandelt. Ähnlich der antidepressiven Therapie bei manisch depressiver Psychose wird Maprotilin nicht, Imipramin nur alleine und am seltensten (0,11%) eingesetzt,

während Amitriptylin am häufigsten (1,66%) und Clomipramin am zweithäufigsten (0,44%) gegeben wird. Perazin wird nur mit Clomipramin kombiniert. Zusammen mit Amitriptylin erreicht Perazin eine Verwendungshäufigkeit von 0,33%.

In 5,00% wurde eine hypochondrische Neurose festgestellt und davon in 0,99% nur mit Amitriptylin, Clomipramin oder Maprotilin therapiert. Eine Kombination von Haldol oder Perazin erfolgte nur mit Clomipramin in einer Häufigkeit von je 0,11%. Im Gegensatz zur neurotischen Depression und Depression bei manisch-depressiver Psychose wird Imipramin weder als Monotherapeutikum in Kombination eingesetzt und Perazin, alleine verabreicht, findet wieder in 0,44% Anwendung. Genauso häufig wird Amitriptylin verordnet (0,44%), Clomipramin nur in 0,11%.

Eine längerdauernde depressive Reaktion wird in 0,11%, davon entfallen 0,99% auf Amitriptylin und 0,11% auf Maprotilin, mit einer Monotherapie und in 0,11% mit der Kombination Amitriptylin und haldol angegangen. Insgesamt wurde diese depressive Reaktion in 6,44% diagnostiziert. Imipramin und Clomipramin, sowie Perazin als Zusatzmedikation werden nicht in die Therapie miteinbezogen.

Eine paranoide Schizophrenie, diagnostiziert in 20,22% wird in 0,22% nur mit Amitriptylin oder Amitriptylin kombiniert mit Perazin therapiert in 0,99%, von den ausgewählten Behandlungsschemata am häufigsten, wird Haldol in der Kombinationstherapie, bevorzugt mit Amitriptylin

(0,888%) vor Imipramin (0,11%), eingesetzt. Weder in Monotherapie noch in Kombinationstherapie wird Clomipramin und Maprotilin bei dieser Diagnose eingesetzt.

Bei einer schizoaffectiven Psychose wird in 0,55% eine Monotherapie, in 0,88% eine Zusatzbehandlung mit Haldol und in 0,44% eine Kombination mit Perazin verordnet. Insgesamt betrug die Erkrankungshäufigkeit schizoaffectiver Psychose 19,88%. Clomipramin wird in der Monotherapie mit 0,33% öfters eingesetzt wie Amitriptylin (0,11%) und Imipramin (0,11%), jedoch in der Kombinationstherapie mit Perazin nicht und mit Haldol in 0,11%. Haldol und Amitriptylin werden nicht nur bei der Schizophrenia simplex zusammen am häufigsten gegeben, sondern mit 0,77% auch bei der schizoaffectiven Psychose. Perazin wird in je 0,22% mit Amitriptylin und mit Imipramin appliziert, nicht aber mit Clomipramin. Imipramin wird nicht in Verbindung mit Haldol und Maprotilin nicht alleine oder in Kombination eingesetzt. Einen Überblick über die beschriebene Einsatzhäufigkeit gibt die Tab. 6

%	296.1			296.3			300.4			300.7			309.1		
	Mono	Hald	Pera	Mono	Hald.	Per	Mono	Hald	Pera	Mono	Hald	Pera	Mono	Hald	Pera
Ami	6,666	2,555	1,777	0,888	0,222	0,333	1,666	0,444	0,333	0,444			0,999	0,111	
Imi	1,333	0,333	0,111	0,111		0,222	0,111								
Cloml	2,555	0,333	0,222	0,444	0,111		0,444		0,222	0,111	0,111	0,111			
Mapr	0,333	0,111	0,222							0,444			0,111		
	10,888	3,333	2,333	1,444	0,333	0,555	2,222	0,444	0,555	0,999	0,111	0,111	1,111	0,111	
Diagn. insg.		32,000			4,666			11,777			5,000			6,444	

Tab. 6 :

Relative Einsatzhäufigkeit der Antidepressiva Amitriptylin, Imipramin, Clomipramin und Maprotilin sowie der Kombination mit den Neuroleptika Haloperidol und Perazin bei den Diagnosen.

Endogene Depression bisher monopolar ICD-Nr. 296.1, Depression bei manisch depressiver Psychose ICD-Nr. 296.3, Neurotische Depression ICD-Nr. 300.4

Hypochoondrische Neurose ICD-Nr. 300.7

Längerdauernde depressive Reaktion ICD-Nr. 309.1

Paranoide Schizophrenie mit Depression ICD-Nr. 295.3

Schizoaffektive Psychose ICD-Nr. 295.7

%	295.3			295.7		
	Mono	Hald	Pera	Mono	Hald	Per
Ami	0,222	0,888	0,222	0,111	0,777	0,222
Imi		0,111		0,111		0,222
Cloml				0,333	0,111	
Mapr						
	0,222	0,999	0,222	0,555	0,888	0,444
Diagn. insg.		20,222			19,888	

3.1.2 Dosierung der AD und Diagnose:

Bei den folgenden Angaben über Tagesdosis, Verabreichungsdauer und Gesamtdosis werden immer Durchschnittswerte angegeben.

Patienten mit der Diagnose einer endogenen, bisher monopolar verlaufenden Depression (ICD-Nr. 296.1) erhielten als Monotherapie Amitriptylin in einer Dosis von 127,2 mg über 35 Tage. Damit betrug die verabreichte Gesamtdosis 4452,0 mg. Im Vergleich zur Imipramin-Verordnung (Tagesdosis: 152,7 mg; Verabreichungsdauer: 28 Tage; Gesamtdosis: 4275,6 mg) und zur Medikation von Clomipramin (Tagesdosis: 141,5 mg; Verabreichungsdauer: 27 Tage; Gesamtdosis 3820,5 mg) wird Amitriptylin in niedrigster Dosis am längsten angewandt. Das tetrazyklische Maprotilin wird mit 154,0 mg per die über 24 Tage (Gesamtdosis: 3696 mg) von allen 4 AD in höchster Tagesdosis, jedoch in geringster Gesamtmenge über die kürzeste Periode verabreicht.

In Kombination mit dem Neuroleptikum Haloperidol wurde bei Patienten mit endogener Depression nicht nur Haloperidol (Tagesdosis 4,5 mg; Gesamtdosis 40,5 mg) sondern auch Imipramin (Tagesdosis: 97,9 mg, Gesamtdosis: 1958,0 mg) am niedrigsten dosiert. Die Behandlungszeit betrug dabei für Imipramin 20 Tage und für Haloperidol jedoch nur 9 Tage. Die kürzeste Verabreichungsdauer für Haloperidol war 4 Tage (Tagesdosis: 5,5 mg; Gesamtdosis: 22,0 mg) als Zusatzmedikation zu Maprotilin (Tagesdosis: 118,7 mg; Dauer: 40 Tage, Gesamtdosis: 4748,0 mg) Clomipramin (Dauer 47 Tage,

Gesamtdosis 5875,0 mg) hatte die höchste Tagesdosis mit 125,0 mg und wurde mit Haloperidol (Tagesdosis: 5,3 mg; Dauer: 43 Tage, Gesamtdosis 227,9 mg) gemeinsam am längsten gegeben. Die höchste Neuroleptika-Tagesdosis in der Kombinationsbehandlung wurde mit 6,2 mg Haloperidol (Gesamtmenge 186,0 mg, Dauer 30 Tage) zu Amitriptylin (Tagesdosis 122,9 mg, Dauer 33 Tage; Gesamtdosis 4055,7) verordnet.

Zusammen mit Perazin (Tagesdosis: 146,8 mg, Dauer 36 Tage, Gesamtdosis 5284,8 mg) wurde Maprotilin mit 167,0 mg am höchsten dosiert (Dauer: 40 Tage; Gesamtdosis: 6680,0 mg). Die niedrigste Tagesdosis war 108,5 mg Amitriptylin (Dauer: 51 Tage, Gesamtdosis: 5533,5 mg) zu einer Perazin-Tagesdosis von 132,9 mg (Dauer: 39 Tage; Gesamtdosis: 5183,1 mg). Im Vergleich der Neuroleptika-Tagesdosen wird Perazin mit 85,5 mg (Dauer: 5 Tage, Gesamtmenge: 437,5 mg) am niedrigsten appliziert in Kombination mit Clomipramin (Tagesdosis: 112,5 mg; Dauer 8 Tage; Gesamtdosis 900,0 mg). Sowohl am längsten und am höchsten wird Perazin (Tagesdosis: 218,6 mg; Dauer: 51 Tage; Gesamtdosis: 11148,6 mg) mit Imipramin (Tagesdosis: 128,5 mg; Dauer: 14 Tage; Gesamtdosis: 1799,0 mg) eingesetzt.

Patienten mit der Diagnose einer Depression im Rahmen einer zirkulären Verlaufsform einer manisch-depressiven Psychose (ICD-Nr. 296.3) wurden mit Clomipramin alleine sowohl am längsten behandelt (60 Tage) als auch mit höchsten Tagesdosen medikamentiert (137,2 mg; Gesamtdosis: 8232 mg).

Als Monotherapie wurde Amitriptylin mit einer täglichen Dosis von 125,0 mg (Dauer: 35 Tage, Gesamtdosis: 4375 mg) verabreicht. Demgegenüber wurde Imipramin mit 54,6 mg per die (Gesamtdosis: 1747,2 mg) wesentlich niedriger dosiert, jedoch ähnlich lange (32 Tage) angewandt. Das AD Maprotilin fand bei dieser Diagnose keinen Einsatz.

Kombiniert mit Haloperidol wurde nur Amitriptylin (Tagesdosis: 97,0 mg; Dauer: 24 Tage, Gesamtdosis: 2328,0 mg) und Clomipramin (Tagesdosis: 75,0 mg; Dauer: 22 Tage; Gesamtdosis: 1650,0 mg). zu Amitriptylin wurde Haloperidol nur über 4 Tage mit einer Gesamtdosis von 13,2 mg (Tagesdosis: 3,3 mg) verabreicht. In Verbindung mit Clomipramin wurde Haloperidol (29 Tage) länger als Clomipramin mit einer Gesamtdosis von 153,7 mg (Tagesdosis: 5,3 mg) eingesetzt. Eine Kombination mit Perazin erfolgte nur mit Amitriptylin (Tagesdosis: 137,6 mg, Dauer: 40 Tage; Gesamtdosis: 5504,0 mg) und Imipramin (Tagesdosis 143,7 mg; Dauer: 26 Tage, Gesamtdosis: 3736,2 mg). Während Perazin über 16 Tage mit einer Dosis von 172,5 mg (Gesamtdosis: 2760,0 mg) zu Amitriptylin gegeben wurde, wurde es zu Imipramin über 40 Tage mit 158,7 mg (Gesamtdosis: 6348,0 mg) appliziert.

Patienten, die an einer schizoaffektiven Psychose (ICD-Nr. 295.7) erkrankt waren, wurden alleine nur mit Amitriptylin (Tagesdosis: 144,6 mg; Dauer: 42 Tage; Gesamtdosis: 6073,2 mg), Imipramin (Tagesdosis: 142,8 mg; Dauer: 21 Tage; Gesamtdosis: 866,0 mg) behandelt, jedoch nicht mit Maprotilin.

Haloperidol wurde nur mit Amitriptylin (Tagesdosis: 106,7 mg; Dauer: 39 Tage; Gesamtdosis: 4161,3 mg) in einer Gesamtdosis von 501,6 mg (Tagesdosis: 13,2 mg; Dauer: 38 Tage) und mit Clomipramin (Tagesdosis: 150,0 mg; Dauer: 59 Tage, Gesamtdosis: 8850,0 mg) in einer Gesamtdosis von 1162,8 mg (Tagesdosis: 22,8 mg, Dauer: 51 Tage) kombiniert. Zusammen mit Perazin wurde entweder Amitriptylin (Tagesdosis: 59,3 mg; Dauer: 15 Tage; Gesamtdosis: 874,5 mg) oder Imipramin (Tagesdosis: 115,4 mg; Dauer: 22 Tage; Gesamtdosis: 2538,8 mg) angewandt. Bei beiden Kombinationen wurde Perazin länger als das AD gegeben: Bei Amitriptylin über 31 Tage (Tagesdosis: 304,2 mg; Gesamtdosis: 9430,2 mg) und bei Clomipramin über 24 Tage (Tagesdosis: 263,6 mg; Gesamtdosis: 6326,4 mg).

Patienten, bei denen die Diagnose neurotische Depression (ICD-Nr. 300.4) gestellt wurde, erhielten bei alleiniger AD-Gabe Clomipramin in höchster Dosierung (Tagesdosis: 127,1 mg; Dauer: 29 Tage; Gesamtdosis: 3685,9 mg) gefolgt von Imipramin (Tagesdosis: 118,5 mg; Dauer: 27 Tage; Gesamtdosis: 3199,5 mg) und von Amitriptylin (Tagesdosis: 111,2 mg; Dauer: 20 Tage; Gesamtdosis: 2224,0 mg).

Bei einer Kombinationsbehandlung mit Neuroleptika erhielten Patienten mit einer neurotischen Depression nur die Kombination Amitriptylin (Tagesdosis: 94,9 mg; Dauer: 6 Tage; Gesamtdosis: 569,4 mg) und Haloperidol (Tagesdosis: 5,0 mg; Dauer: 14 Tage; Gesamtdosis: 70,0 mg), Amitriptylin (Tagesdosis: 102,2 mg; Dauer: 34 Tage, Gesamtdosis: 3474,8 mg) und Perazin (Tagesdosis: 185,1 mg; Dauer: 27 Tage;

Gesamtdosis: 4997,7 mg) als auch Clomipramin (Tagesdosis: 154,0 mg; Dauer: 84 Tage; Gesamtdosis: 1293,60 mg und Perazin (Tagesdosis: 157,2 mg; Dauer: 14 Tage; Gesamtdosis: 2200,8 mg).

Patienten mit der Diagnose hypochondrische Neurose (ICD-Nr. 300.7) wurden alleine mit Clomipramin am kürzesten und in niedrigster Tagesdosis (Tagesdosis: 50,0 mg; Dauer: 5 Tage; Gesamtdosis: 250,0 mg) behandelt.

Am längsten wurde Maprotilin (Tagesdosis: 96,4 mg; Dauer: 21 Tage; Gesamtdosis: 2024,4 mg) und mit höchster Tagesdosis Amitriptylin (Tagesdosis: 143,5 mg; Dauer: 16 Tage; Gesamtdosis: 2296,0 mg) verabreicht.

Kombiniert mit Neuroleptika wurde nur Clomipramin.

Haloperidol wurde über 3 Tage (Tagesdosis: 3,6 mg; Dauer: 3 Tage; Gesamtdosis: 10,8 mg) zu Clomipramin (Tagesdosis: 156,8 mg; Dauer: 69 Tage; Gesamtdosis: 10819,2 mg) gegeben, während Perazin (Tagesdosis: 182,4 mg; Dauer: 27 Tage; Gesamtdosis: 4924,8 mg) länger als Clomipramin (Tagesdosis: 100,0 mg; Dauer: 14 Tage; Gesamtdosis: 1400,0 mg) angewandt wurde.

Nur mit Amitriptylin (Tagesdosis: 72,8 mg; Dauer: 20 Tage; Gesamtdosis: 1456,0 mg) oder Maprotilin (Tagesdosis: 95,4 mg; Dauer: 22 Tage; Gesamtdosis: 2098,8 mg) wurden Patienten mit der Diagnose einer längerdauernden depressiven Reaktion (ICD-Nr. 309.1) etwa gleich lang behandelt. Als Kombination Antidepressivum und Neuroleptikum wurde Amitriptylin

Tagesdosis: 75,0 mg; Dauer: 5 Tage; Gesamtdosis: 375,0 mg)
und Haloperidol (Tagesdosis: 5,0 mg; Dauer: 5 Tage;
Gesamtdosis: 25,0 mg) gewählt.

Patienten bei denen die Diagnose paranoide Schizophrenie
mit Depression gestellt wurden erhielten bei alleiniger
AD-Behandlung nur Amitriptylin (Tagesdosis: 74,3 mg;
Dauer: 30 Tage; Gesamtdosis: 2229,0 mg).

Zusammen mit dem Neuroleptikum Perazin (Tagesdosis: 204,3 mg;
Dauer: 54 Tage; Gesamtdosis: 11032,2 mg) wurde ebenfalls
nur Amitriptylin (Tagesdosis: 109,0 mg; Dauer: 28 Tage;
Gesamtdosis: 3052,0 mg) gegeben.

In der Kombination mit Haloperidol wurde Imipramin
(Tagesdosis: 88,1 mg; Dauer: 40 Tage; Gesamtdosis: 3524,0 mg)
länger und in höherer Dosis wie Amitriptylin (Tagesdosis:
61,2 mg; Dauer: 28 Tage; Gesamtdosis: 1713,6 mg) verordnet.
Jedoch wurde Haloperidol länger und in höherer Dosis
(Tagesdosis: 16,3 mg; Dauer: 37 Tage; Gesamtdosis: 603,1 mg)
zu Amitriptylin als zu Clomipramin (Tagesdosis: 14,2 mg;
Dauer: 13 Tage; Gesamtdosis: 184,6 mg) verabreicht.

Einen Überblick über Tagesdosen, Verabreichungsdauer
und Gesamtdosen bei allen zur Untersuchung ausgewählten
Diagnosen gibt Tab. 7

	Haloperidol				Perazin			
	Dauer (d)	Tagesdosis (mg)	Gesamtmenge (mg)	Dauer (d)	Tagesdosis (mg)	Gesamtmenge (mg)	Dauer (d)	Tagesdosis (mg)
296.1								
Amitriptylin	.35	127,2	4452,0	33	122,9	4055,7	30	6,2
Imipramin	28	152,7	4275,6	20	97,9	1958,0	9	4,5
Clomipramin	27	141,5	3820,5	47	125,0	5875,0	43	5,3
Maprotilin	24	154,0	3696,0	40	118,7	4748,0	4	5,5
296.3								
Amitriptylin	.35	125,0	4375,0	24	97,0	2328,0	4	3,3
Imipramin	32	54,6	1747,2					
Clomipramin	60	137,2	8232,0	22	75,0	1650,0	29	5,3
Maprotilin								
295.7								
Amitriptylin	.42	144,6	6073,2	39	106,7	4161,3	38	13,2
Imipramin	21	142,8	866,0	59	150,0	8850,0	51	22,8
Clomipramin								
Maprotilin								
300.4								
Amitriptylin	.20	111,2	2224,0	6	94,9	569,4	14	5,0
Imipramin	27	118,5	3199,5					
Clomipramin	29	127,1	3685,9					
300.7								
Amitriptylin	.16	143,5	2296,0					
Imipramin								
Clomipramin	5	50,0	250,0	69	156,8	10819,2	3	3,6
Maprotilin	21	96,4	2024,4					
309.1								
Amitriptylin	.20	72,8	1456,0	5	75,0	375,0	5	5,0
Imipramin								
Clomipramin								
Maprotilin	22	95,4	2098,8					

Gesamt-
menge
(mg)

Perazin

Tagesdosis
(mg)Gesamt-
menge
(mg)Tagesdosis
(mg)Dauer
(d)Tagesdosis
(mg)Dauer
(d)Tagesdosis
(mg)Dauer
(d)Tagesdosis
(mg)Dauer
(d)Tagesdosis
(mg)Dauer
(d)Tagesdosis
(mg)Dauer
(d)Tagesdosis
(mg)Dauer
(d)Tagesdosis
(mg)Dauer
(d)Tagesdosis
(mg)Dauer
(d)Tagesdosis
(mg)Dauer
(d)Tagesdosis
(mg)Dauer
(d)Tagesdosis
(mg)Dauer
(d)Tagesdosis
(mg)Dauer
(d)Tagesdosis
(mg)Dauer
(d)Tagesdosis
(mg)Dauer
(d)Tagesdosis
(mg)Dauer
(d)

3.2 Prospektive Untersuchung:

3.2.1 Beschreibung der Patientengruppe:

Insgesamt wurden 25 Patienten in die Studie aufgenommen. Ein Patient wurde entsprechend dem eigenen Wunsch aus der prospektiven Untersuchung entlassen. Zwei weitere Patienten erhielten als Zusatzmedikation Neuroleptika. Da möglicherweise eine Wechselwirkung mit der AD-Therapie besteht, wurden die zwei Patienten aus der Studie ausgeschlossen. Bei weiteren 3 Patienten ergaben sich diagnostische Unsicherheiten, so daß auch diese 3 Patienten aus der Studie entlassen wurden.

19 Patienten konnten entsprechend den Aufnahmebedingungen ausgewertet werden. Der jüngste Patient war 24 Jahre und der älteste 65 Jahre. Das Durchschnittsalter betrug $46,63 \pm 11,87$ Jahre. Die Depression zeigte bisher bei 12 Patienten einen monopolaren, bei 3 Patienten einen bipolar-I-Verlauf und bei 4 Patienten einen bipolar-II-Verlauf. 5 Patienten waren psychomotorisch agitiert und 14 Patienten gehemmt.

Eine wahnhaft Depression wurde bei 5 Patienten beschrieben. Anamnestisch gesichert bestand die 20. Phase einer affektiven Psychose bei einem Patienten, die 8. Phase bei einem Patienten, die 6. Phase bei 2 Patienten, die 5. Phase bei 4 Patienten, die 4. Phase bei 2 Patienten und die 2. Phase

bei 3 Patienten. Zum ersten Mal manifestierte sich die Psychose bei 3 Patienten. Im Mittel waren es $4,52 \pm 4,22$ Phasen.

Auf der Hamilton-Depressionsskala (Aufnahmekriterium 16 Punkte) betrug der höchste Wert vor Therapiebeginn 39 Punkte und im Mittel $26,47 \pm 5,93$ Punkte.

6 Patienten, die die erste oder zweite Phase durchliefen, hatten einen durchschnittlichen Hamiltonscore von $25,16 \pm 5,52$ Punkten und 13 Patienten mit drei oder mehr Phasen im Mittel $27,07 \pm 6,23$ Punkte.

Die Hamilton-Ausgangswerte korrelierten signifikant ($r = 0,44384$) mit der Phasenhäufigkeit, d.h. Patienten die mehrere Phasen durchlaufen hatten, waren zu Beginn der Studie schwerer depressiv.

Erfolgreich wurde während früherer Phasen bei 2 Patienten eine Elektrokrampftherapie und bei 3 Patienten ein Schlafentzug durchgeführt.

Insgesamt 16 Patienten erhielten bei früheren Phasen Psychopharmaka. Clomipramin wurde bei 2 Patienten einmal ohne und einmal mit gesichertem Erfolg verordnet. Bei je 4 Patienten wurden andere Antidepressiva ohne Erfolg, mit unsicherem Erfolg und mit Erfolg verabreicht. Ein Psychopharmakon, das nicht zu den Antidepressiva gezählt wird, wurde bei einem Patienten mit unsicherem Erfolg gegeben. Bei einem weiteren Patienten war eine frühere Therapie

mit Psychopharmaka anamnestisch gesichert, jedoch ohne Angaben über Substanzgruppe und Erfolg.

3.2.2 Globaler Therapieerfolg:

Nach einer Behandlungsdauer von 28 Tagen reduzierte sich im Durchschnitt die Punktzahl der Hamilton-Depressions-Skala auf $6,47 \pm 6,67$ Punkte mit einer höchsten Punktzahl von 25 und einer niedrigsten von Null.

13 Patienten (72,1% des Gesamtkollektivs), 3 Männer und 10 Frauen, erreichten den für Responder geforderten Endwert von 0 bis 6 Punkten und 3 Patienten den für mittlere Responder geforderten Bereich von 7 bis 12 Punkten.

3 Patienten, ein Mann und zwei Frauen mit 16, 17 und 25 Punkten auf der Hamilton-Skala waren Non-Responder. Der Hamilton-Ausgangs-Score betrug bei Respondern $25,69 \pm 5,68$ Punkte, bei mittleren Respondern $29,00 \pm 5,00$ Punkte und bei Non-Respondern $27,33 \pm 4,16$ Punkte. 6 Patienten wurden aus der Studie entlassen, davon 2 wegen zusätzlicher Gabe von Neuroleptika, 3 wegen diagnostischer Unsicherheit und ein Patient entsprechend eigenem Wunsch.

3.2.2.1 Therapieerfolg und krankheitsabhängige und unabhängige Variablen:

Das durchschnittliche Alter der Responder war $44,53 \pm 11,42$ Jahre. Die mittleren Responder hatten ein Lebensalter von 46,53 und 59 Jahren und waren damit nicht jünger als das Durchschnittsalter aller Patienten. 29 Jahre, 55 Jahre und 65 Jahre zählten die als Non-Responder bezeichneten Patienten.

9 der 13 Responder zeigten bisher einen monopolaren Verlauf, ein Responder einen bipolar-I- und 3 einen bipolar-II-Verlauf. Von den 13 Respondern waren 3 agitiert und 10 gehemmt. Von den 6 Patienten mit wahnhafter Depression waren 3 Responder und 3 mittlere Responder.

Ein monopolarer Verlauf wurde bei 2 mittleren Respondern und bei einem Non-Responder beobachtet. Ein bipolar-I-Verlauf ist bei 2 Non-Respondern beschrieben worden, jedoch nicht bei mittleren Respondern, während ein bipolar-II-Verlauf bei einem mittleren Responder aber nicht bei Non-Respondern auftrat. Die durchschnittliche Phasenhäufigkeit aller Responder war $4,84 \pm 4,99$ Phasen mit einer Streubreite von 1 bis 20 Phasen. Die mittleren Responder befanden sich in der sechsten, fünften und dritten Phase und die Non-Responder in der fünften, dritten und ersten Phase. Im Gegensatz zu den Respondern und Non-Respondern war kein mittlerer Responder in der ersten Phase erkrankt. Von 3 Patienten mit früher erfolgreich durchgeführter

Schlafentzugstherapie entwickelten sich unter medikamentöser Therapie 2 Patienten als Responder und einer als Non-Responder. Ein Patient bei dem der Schlafentzug versagte, war zu Ende der Studie ein Non-Responder. Einen Überblick über krankheitsabhängige und unabhängige Variablen bei Respondern, mittleren Respondern und Non-Respondern gibt Tab. 8.

	RESPONDER	MITTL. RESP.	NON-RESP.	Σ
INSGESAMT	13	3	3	19
AGITIERT	3	2		5
GEHEMT	10	1	3	14
MONO	9	2	1	12
BI	4	1	2	7
PSYCHOT	3	2		5
NICHT PSY.	10	1	3	14
MÄNNER	3		1	4
FRAUEN	10	3	2	15
ALTER	44,53±11,42	(53,59,46) 52,66	(29,65,55) 49,66	46,63±11,87
CLOMI	80,38±27,69	56,33±15,63	137,00±37,64	85,52±36,03
DMCL	170,38±73,43	204,66±76,95	196,00±4,58	179,84±66,83
DMCL/CL	2,46±1,70	3,57±0,73	1,50±0,43	2,48±1,54

Tab. 8: Übersicht über die krankheitsabhängigen und unabhängigen Variablen (Alter und Geschlecht, Clomipraminserumspiegel, Demethylclomipraminserumspiegel, Demethylierungsquotient, gehemmt oder agitiertes Syndrom, mono- oder biphasischer Verlauf, psychotische und nicht psychotische Ausprägung) bei Respondern, mittleren Respondern und Non-Respondern.

3.2.2.2 Therapeutische Effekte der Behandlung und

Serumspiegel:

Die hier aufgeführten Serumspiegel sind, sofern nicht anders beschrieben immer Mittelwerte.

Der CL-Serumspiegel des Gesamtkollektivs betrug zum Studienabschluß $85,52 \pm 36,03$ ng/ml, DMCL-Spiegel $179,84 \pm 66,83$ ng/ml und der DMCL-CL-Quotient $2,48 \pm 1,54$. Der niedrigste Serumspiegeleinzelswert wurde für CL mit 42 ng/ml und für DMCL mit 72 ng/ml bestimmt, sowie der höchste Serumspiegel für CL mit 170 ng/ml und für DMC mit 329 ng/ml.

Bei Respondern wurde ein CL-Spiegel von $80,38 \pm 27,69$ ng/ml errechnet, bei mittleren Respondern von $56,33 \pm 15,63$ ng/ml und bei Non-Respondern von $137,00 \pm 37,64$ ng/ml.

Ein DMCL-Serumspiegel von $170,38 \pm 73,43$ ng/ml wurde bei Respondern ermittelt, von $204,66 \pm 76,95$ ng/ml bei mittleren Respondern und von $196,00 \pm 4,58$ ng/ml bei Non-Respondern.

Der DMCL-CL-Quotient stellte sich für Responder mit $2,46 \pm 1,70$ für mittlere Responder mit $3,57 \pm 0,73$ und für Non-Responder mit $1,50 \pm 0,43$ dar.

Die Gruppe der Non-Responder bestand nur aus 3 Patienten.

Die Einzelwerte der Serumspiegel lagen bei einigen Respondern ähnlich hoch wie bei den drei Non-Respondern. So betrug der höchste einzelne CL-Serumspiegel in der Gruppe der Responder 127 ng/ml, während bei den drei Non-Respondern folgende Einzelwerte gemessen wurden: 96 ng/ml, 145 ng/ml und 170 ng/ml.

Die Variablen Alter, Punktezahl auf der Hamilton-Skala vor Behandlungsbeginn und am letzten Tag der Studie, als auch der davon berechneten prozentualen Besserung, Clomipraminserumspiegel, Demethylclomipraminserumspiegel, beide am 28. Tag der Behandlung und Demethylierungsquotient, i.e. Verhältnis von Demethylclomipramin zu Clomipramin-
spiegel wurden einer linearen Regressionsanalyse unterzogen. Zusätzlich wurden Phasenhäufigkeit und Erkrankungsalter in die statistische Bearbeitung aufgenommen.

Die prozentuale Besserung korrelierte statistisch signifikant negativ mit dem CL-Serumspiegel ($r = -0,56124$): Je niedriger der Clomipraminspiegel im Serum war, umso ausgeprägter stieg die prozentuale Besserung an (siehe Abb. 1). Entsprechend signifikant stellte sich auch die Korrelation zwischen Hamilton-Endwert und CL-Serumspiegel ($r = 0,55825$) dar: je höher die CL-Serumspiegel, desto höher sind auch die Punkte auf der Hamilton-Skala, d.h. mit ansteigendem Serumspiegel ist der Patient schwerer depressiv (siehe Abb.2).

Diese Korrelation zwischen CL-Serumspiegel und Krankheitsverlauf bestand nicht für den Metaboliten DMCL. Der Korrelationskoeffizient betrug für DMCL-Spiegel und prozentualer Besserung $-0,20757$ und Hamilton-Endwert $0,21167$. Auch zeigte sich keine statistisch signifikante Beziehung zwischen dem DMCL-CL-Serumspiegelquotienten und Abnahme der Depression (Hamilton-Endwert $r = 0,15895$, prozentuale Besserung $r = 0,13642$). Die Höhe der Serumspiegel von CL und dessen

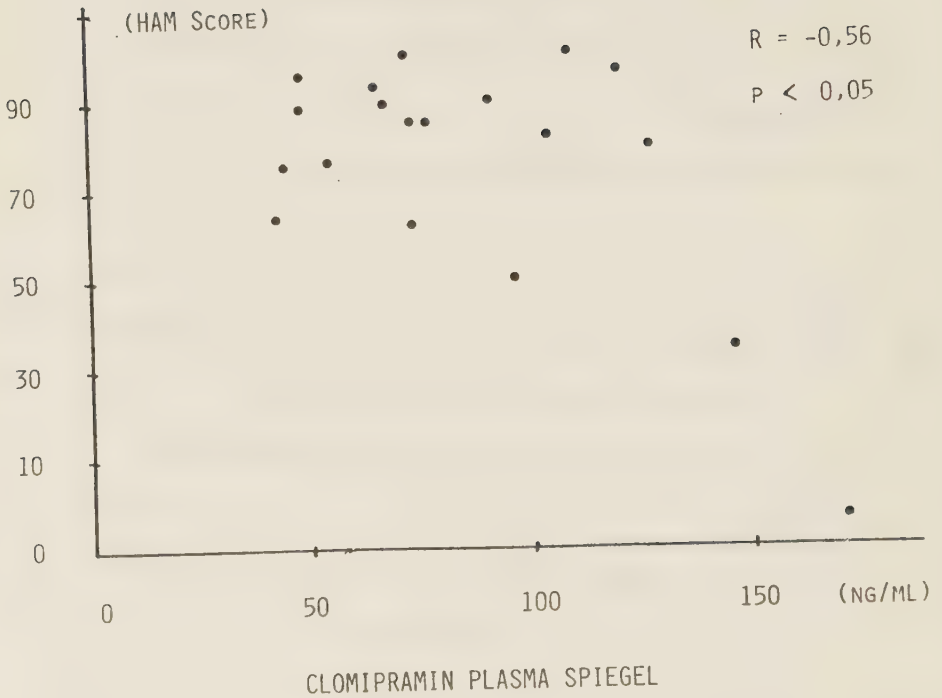


Abb. 1: Beziehung zwischen prozentualer Besserung auf der Grundlage der Hamilton-Depressions-Skala und Clomipraminserumspiegel am 28. Behandlungstag, HAM = Hamilton-Depressions-Skala.

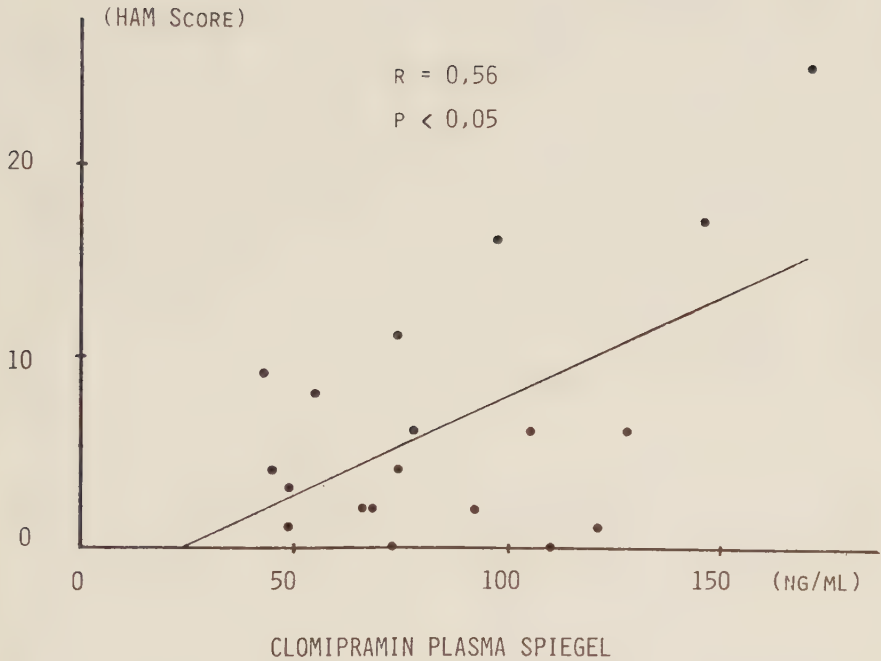


Abb. 2: Beziehung zwischen den Werten der Hamilton-Depressions-Skala und Clomipraminserumspiegel am 28. Behandlungstag; HAM-END = Hamilton-Depressions-Skala; Punktzahl am 28. Behandlungstag.

Abbauprodukt DMCL wiesen zueinander kein signifikantes Verhältnis auf. Zwischen Alter und Punktezahl auf der Hamilton-Skala vor Therapiebeginn wurde ein Korrelationskoeffizient von $r = 0,15314$ (Therapieabschluß $r = 0,26162$) errechnet und zwischen Alter und prozentualer Besserung ein Koeffizient von $r = 0,27795$. Damit zeigte sich keine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Alter einerseits und der Schwere der Depression vor Behandlung als auch der Besserung nach Therapieabschluß. Der Korrelationskoeffizient aus Alter und Clomipraminserumspiegel lag mit $0,33917$ knapp unterhalb des statistisch abgesicherten Trends mit $p \leq 0,05$. Jedoch stellte sich kein Zusammenhang zwischen dem Alter und dem DMCL-Spiegel ($r = 0,03228$) bzw. dem Demethylierungsquotienten ($r = 0,19208$) dar.

Keine Korrelation bestand zwischen Phasenhäufigkeit und Hamilton-Endwert oder prozentualer Besserung. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Erkrankungsalter und dem therapeutischen Ansprechen (prozentuale Besserung, Punktzahl auf der Hamilton-Skala zu Ende der Behandlung). Der Korrelationskoeffizient aus Erkrankungsalter und Clomipraminserumspiegel beginnt $r = 0,42711$ knapp unterhalb der statistischen Signifikanz. Einen Überblick über Variable und Korrelationskoeffizienten gibt Tab. 9.

Variable	Alter	Hamilton-Punkte- v. Betr.	Hamilton-punkte- n. Beh.	Prozent. Besserung	Clomipr. Serumsp.	Demethyl. Clomipr. Serumsp.	Demethyl- quotient	Phasen- häufigkeit	Erkrankungs- alter
Alter	1	0,15314	0,26162	-0,27795	0,33917	0,03228	-0,19208	0,20476	0,58670 **
Hamilton Punkte- zahl vor Behandl.	0,15314	1	0,19156	-0,03070	0,16751	-0,13559	-0,25059	0,44384 *	0,03216
Hamilton Punkte- zahl nach Behandl.	0,26162	0,19156	1	-0,98068 **	0,55825 **	0,21167	-0,15835	-0,01131	0,18534
prozen- tuale besserg.	-0,27795	-0,3070	-0,98068	1	-0,56124 **	-0,20757	0,13642	0,06297	-0,19460
Clomipr. Serumsp.	0,33917	0,16751	0,55825	-0,56124	1	0,02546	-0,62310 **	-0,21410	0,42711
Demethyl.- Clomipr. Serumsp.	0,03228	-0,13559	0,21167	-0,20757	0,02546	1	0,71215 **	-0,02884	-0,07790
Demethyl.- quotient	-0,19208	-0,25052	-0,15895	0,13642	-0,62310	0,71215	1	0,10702	0,33009
Phasen- häufigk.	0,20476	0,44384	-0,01131	0,06297	-0,21410	-0,02884	0,10702	1	-0,38522
Erkran- kungs- alter	0,58670	0,03216	0,18534	-0,19460	0,42711	-0,07790	-0,33009	-0,38522	1

Tab. 9:

Überblick über die Variablen Alter, Hamiltonpunktzahl vor Behandlung, Hamiltonpunktzahl nach Behandlung, prozentuale Besserung, Clomipraminserumspiegel, Demethylclomipraminserumspiegel, Demethylierungsquotient, Phasenhäufigkeit und Erkrankungsalter mit ihren entsprechenden Korrelationskoeffizienten. * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$

4. Diskussion:

4.1. Retrospektive Untersuchung:

4.1.1 Methodische Probleme:

In der retrospektiven Untersuchung wurde geprüft in welcher Dosis und über welche Zeit Antidepressiva bei stationären psychiatrischen Patienten eingesetzt werden.

Die Beschränkung im weiteren Untersuchungsgang auf die trizyklischen AD Amitriptylin, Imipramin und Clomipramin sowie auf das tetrazyklische AD Maprotilin erfolgte, weil diese Medikamente am häufigsten eingesetzt werden und unterschiedliche pharmakologische Wirkung auf serotonerge und noradrenerge Erregungsübertragung haben.

In der Kombinationstherapie wurde zur Untersuchung stellvertretend für mittelstarke Neuroleptika Perazin und für hochpotente Neuroleptika Haloperidol ausgewählt.

Die Untersuchung der Verordnungshäufigkeit und Dosierung von AD wurde auf psychiatrische Krankheiten eingeeengt, die ein depressives Syndrom zeigen und die längerfristig medikamentös behandlungsbedürftig sind. Deshalb wurde beispielsweise eine kurzdauernde depressive Reaktion (ICD-Nr. 309.0) (30) nicht in die Untersuchung aufgenommen.

Als methodischer Kritikpunkt muß erwähnt werden, daß die Diagnosen des behandelnden Arztes ungeprüft in die Untersuchung übernommen wurden. Berücksichtigt wurden auch nicht die im Jahr 1981 durchgeführten Studien, die die Verordnungshäufigkeit und Dosierung beeinflussen können.

4.1.2 Anwendungshäufigkeit und Dosierung:

Annähernd die Hälfte aller verordneten Antidepressiva des Jahres 1981 stellen die vier AD Amitriptylin, Imipramin, Clomipramin und Maprotilin. In der Untersuchung von EDWARDS über die Verordnungshäufigkeit von psychotropen Medikamenten zeigte sich auch eine entsprechende Einsatzhäufigkeit älterer trizyklischer AD (18). Nicht das als erstes eingesetzte trizyklische AD Imipramin (33) sondern Amitriptylin wird am häufigsten verabreicht. Während Amitriptylin, Imipramin und Maprotilin etwas häufiger in Kombination mit einem NL verordnet werden, hebt sich Clomipramin von diesem Verordnungsmuster ab, denn es wird häufiger alleine angewandt. In Zusammenhang mit diesem Ergebnis müssen die Befunde von HYTTEL (27) erwähnt werden, die zeigen, daß Clomipramin das adrenerge und das serotonerge System stärker als Amitriptylin, Imipramin und Maprotilin beeinflusst.

EDWARDS berichtet, daß in nur 28% aller AD-Verabreichungen diese alleine eingesetzt werden. Bei den ausgewählten Diagnosen ICD-Nr. 296.1, ICD-Nr. 296.3, ICD-Nr. 300.4, ICD-Nr. 300.7, ICD-Nr. 309.1, ICD-Nr. 295.3 und ICD-Nr. 295.7 aber werden die vier AD insgesamt häufiger alleine eingesetzt. Differenziert man die Diagnosen, so werden erwartungsgemäß die vier AD bei den Diagnosen paranoide Schizophrenie mit Depression und schizoaffective Psychose öfters mit NL kombiniert.

Das Verordnungsmuster der vier AD bei den Diagnosen endogene, bisher monopolar verlaufende Depression, Depression bei manisch depressiver Psychose und neurotische Depression ist nahezu identisch: Amitriptylin wird am häufigsten verabreicht gefolgt von Clomipramin und Imipramin, während Maprotilin am seltensten oder überhaupt nicht verordnet wird.

Dieses Muster findet sich nicht bei der hypochondrischen Neurose und bei der längerdauernden depressiven Reaktion, bei denen abweichend nicht Imipramin, dafür aber Maprotilin angewandt werden.

Ein anderes Bild der Verordnungsgewohnheit zeigt sich bei der Diagnose paranoide Schizophrenie mit Depression bei der nur Amitriptylin verabreicht wird und bei der schizoaffectiven Psychose bei der Clomipramin am häufigsten gegeben wird.

In der Kombinationsbehandlung Antidepressivum und Neuroleptikum gibt es keine ähnliche Reihenfolge der Verordnungshäufigkeit, sondern bei jeder Diagnose wird eine andere Kombination bevorzugt. Ein gemeinsames Merkmal der Kombinationsbehandlung ist jedoch, daß Maprotilin mit Ausnahme bei der endogenen monopolaren Depression nicht eingesetzt wird. Nur bei der endogenen monopolar verlaufenden Depression ICD-Nr. 296.1 wird Haloperidol oder Perazin mit allen 4 AD verordnet, insgesamt wird jedoch Haloperidol bevorzugt. Das am häufigsten zur Kombination herangezogene AD ist Amitriptylin.

Bei der Depression im Rahmen einer manisch depressiven Psychose ICD-Nr. 296.3 wird häufiger das mittelstarke Neuroleptikum Perazin als Haloperidol eingesetzt. Auch hier wird wieder mit Amitriptylin am häufigsten kombiniert.

Perazin wird bei der neurotischen Depression ICD-Nr. 300.4 insgesamt am häufigsten in der Kombination verwendet. Als einzelne Kombination wird Haloperidol und Amitriptylin bevorzugt. Dagegen wird Clomipramin als einziges AD bei der neurotischen Depression ICD-Nr. 300.7 mit Haloperidol oder Perazin, jeweils in gleicher Häufigkeit verordnet.

Bei der längerdauernden depressiven Reaktion ICD-Nr. 309.1 wird nur die Kombination Haloperidol und Amitriptylin gewählt. Perazin kommt nicht zum Einsatz. Damit wird bei dieser Diagnose am zurückhaltensten eine medikamentöse

Behandlung mit einem AD und einem NL eingeleitet.

Wie bei alleiniger Gabe von AD wird bei der paranoiden Schizophrenie mit Depression Clomipramin auch nicht mit einem NL verordnet. Insgesamt wird, ebenso auch bei der schizoaffektiven Psychose Haloperidol bevorzugt.

Während sich bei der Anwendungshäufigkeit eine nahezu identische Rangfolge der vier ausgewählten AD bei den Diagnosen endogene, monopolar verlaufende Depression ICD-Nr. 296.1, Depression bei manisch depressiver Psychose ICD-Nr. 296.3 und neurotische Depression ICD-Nr. 300.4 zeigt, so stellt sich die Dosierung der AD als wesentlich komplexer dar.

Die Durchschnittswerte der täglichen Dosis, der Verabreichungsdauer und auch der verabreichten Gesamtmengen werden von vielen Faktoren beeinflusst. Beispielsweise hängt die Höhe der täglichen Dosis auch ab von der Akzeptanz durch den Patienten, der Verträglichkeit und von zusätzlichen Erkrankungen, die eine Dosisreduktion erfordern. Im Vergleich der mittleren Tagesdosen muß darüberhinaus auch berücksichtigt werden, daß die Dosierung sich auch nach den verschiedenen zur Verfügung stehenden Tablettengrößen mit 25 mg, 50 mg oder 75 mg Wirkstoff richtet. Als weitere beeinflussende Faktoren sind unter anderem ein Nichtansprechen der Therapie oder unerwünschte Nebenwirkungen aufzuzählen, die die

Verabreichungsdauer verkürzen oder verlängern und damit auch die Gesamtdosis verändern.

Nach der Untersuchung von HYTTEL (27) über Äquivalenzdosen wäre zu erwarten, daß Imipramin und Maprotilin in etwa $1/6$ und Clomipramin in etwa $1/2$ der Amitriptylin-Dosis verabreicht wird um entsprechende Effekte im noradrenergen System zu bewirken.

Bei der endogenen Depression ICD-Nr. 296.1 wird gegenständig Amitriptylin in niedrigster Tagesdosis verordnet. Die verabreichte Gesamtmenge von Amitriptylin pro Patient mit 4452,0 mg ist aber höher als die von Imipramin, Clomipramin und Maprotilin, da Amitriptylin am längsten angewandt wird.

Analog den Äquivalenzdosen (27) wäre für Maprotilin und Imipramin $1/6$ der Amitriptylin-Dosis also näherungsweise 740 mg und für Clomipramin $1/12$, also etwa 370 mg ausreichend. Die Gesamtdosen von Imipramin, Maprotilin und Clomipramin liegen aber um ein Vielfaches höher.

Auch die auf das serotoninerge System bezogenen Äquivalenzdosen (27) spiegeln sich nicht in der durchschnittlichen Tagesdosis wieder. Während Amitriptylin und Imipramin annähernd gleich und Maprotilin etwa 59 mal höher dosiert werden sollten, wird jedoch Imipramin und Maprotilin annähernd gleich dosiert. Clomipramin müßte in etwa $1/26$

der Amitriptylin-Dosis gegeben werden für einen äquivalenten serotoninerger Effekt, aber die durchschnittliche Tagesdosis ist für Clomipramin mit 141,0 mg höher als für Amitriptylin mit 127,2 mg. Ebenfalls die verabreichte Gesamtmenge zeigt keinerlei Beziehung zu den serotoninerger Äquivalenzdosen. In Kombination mit dem Neuroleptikum Haloperidol wird Amitriptylin in fast unveränderter Tagesdosis verordnet, während Clomipramin und Maprotilin deutlich niedriger dosiert werden.

In der Kombination Imipramin und Haloperidol werden beide am niedrigsten dosiert. Insgesamt wird durch die zusätzliche Haloperidol-Gabe gegenüber der alleinigen Gabe die Tagesdosis der AD reduziert. In einer Kombinationsbehandlung scheint aber eine Dosisreduktion der einzelnen Wirkstoffe nur dann sinnvoll, wenn durch die Kombination eine Potenzierung der erwünschten oder unerwünschten Wirkungen erreicht wird. Weder die Tagesdosen noch die verabreichten Gesamtmengen zeigen eine Relation zu den Äquivalenzdosen in Bezug auf das noradrenerge oder serotoninerge System.

Wie auch in der Kombination Haloperidol und AD wird bei zusätzlicher Gabe des NL Perazin die Tagesdosis der AD reduziert. Einzige Ausnahme ist das AD Maprotilin, das in Verbindung mit Perazin höher als bei alleiniger Gabe dosiert wird. Die AD werden wie schon bei alleiniger Gabe und in Kombination mit Haloperidol auch mit Perazin nicht gemäß den Äquivalenzdosen nach HYTTEL (27) verordnet.

Bei der Diagnose Depression bei manisch depressiver Psychose ICD-Nr. 296.3 wird zwar Imipramin mit einer Tagesdosis von 54,6 mg gegenüber einer durchschnittlichen Tagesdosis von 125,0 mg Amitriptylin deutlich niedriger angewandt, nicht aber ausreichend niedriger gewesen an der etwa 6-fach stärkeren Wirkung von Imipramin auf das noradrenerge System. Da Clomipramin höher wie Amitriptylin dosiert wird, steht diese Dosierung im Gegensatz zu den noradrenergen oder serotonineren Äquivalenzdosen. Eine Ähnlichkeit zur Behandlung der endogenen, bisher monopolar verlaufenden Depression weist die Kombination von Imipramin und Maprotilin mit Haloperidol auf: Während Imipramin und Maprotilin bei der endogenen bisher monopolar verlaufenden Depression am niedrigsten von allen 4 AD dosiert werden, so finden die beiden AD bei der manisch depressiven Psychose keine Anwendung mehr. In Verbindung mit Perazin wird Maprotilin nicht mehr verordnet, während Maprotilin bei der monopolar verlaufenden endogenen Depression am höchsten von allen 4 AD dosiert wird. Möglicherweise wird Maprotilin bei der endogenen monopolar verlaufenden Depression als wenig wirksam erachtet und deshalb höher dosiert.

Auch in der Kombinationsbehandlung mit Haloperidol oder Perazin zeigt sich keine Abstufung der Dosierung entsprechend den Äquivalenzdosen für das noradrenerge oder serotoninerge System.

Bei der neurotischen Depression wird gegensätzlich zu den Äquivalenzdosen Clomipramin mit einer Tagesdosis von 127,1 mg und Imipramin mit 118,5 mg höher wie Amitriptylin mit 111,2 mg dosiert. Amitriptylin wird sowohl in Kombination mit Haloperidol als auch mit Perazin niedriger als bei alleiniger Gabe dosiert, analog der Dosisreduktion bei den Diagnosen endogene monopolar verlaufende Depression (ICD-Nr. 296.1) und Depression bei manisch depressiver Psychose (ICD-Nr. 296.3).

Clomipramin wird in Verbindung mit Perazin höher als bei alleiniger Anwendung , 154,0 mg gegenüber 127,1 mg, dosiert. In ebenfalls höherer Tagesdosis wird Clomipramin bei der Diagnose hypochondrische Neurose (ICD-Nr. 300.7) in Kombination mit Perazin als bei alleiniger Anwendung verabreicht. Bei den restlichen Diagnosen findet Clomipramin in der Kombination mit Perazin keine Anwendung. Damit zeigt sich ein ähnliches Verordnungsschema wie bei Maprotilin, das zusammen mit Perazin nicht oder nur in höherer Dosis als bei alleiniger Gabe verordnet wird. Dieses ähnliche Verordnungsschema kann nicht mit ähnlichen Äquivalenzdosen begründet werden.

Bei der hypochondrischen Neurose ICD-Nr. 300.7 wird als einzige der 7 ausgewählten Diagnosen die Tagesdosis mit 143,5 mg Amitriptylin 96,4 mg Maprotilin und 50,0 mg

Clomipramin in Reihenfolge der Äquivalenzdosen in Bezug auf das noradrenerge System abgestuft. Jedoch fehlt in dieser Reihenfolge Imipramin, das bei der hypochondrischen Neurose nicht verordnet wird. Als weiteres Gegenargument muß erwähnt werden, daß nur die Reihenfolge der Dosis-höhe, nicht aber die Relation der Äquivalenzdosen zu-einander eingehalten wird. Entsprechend der Äquivalenz-dosen von HYTTEL (27) mußte Maprotilin in einer Tages-dosis von 22,9 mg und Clomipramin in Tagesdosis von 10,0 mg verabreicht werden.

Nur Amitriptylin mit einer durchschnittlichen Tagesdosis von 72,8 mg und Maprotilin mit einer etwas höheren täg-lichen Dosis von 95,4 mg finden bei der länger dauernden depressiven Reaktion ICD-Nr. 309.1 Anwendung.

Die Dosierung weist dabei keinerlei Beziehung zur differentiellen noradrenergen oder serotoninen Wirkung von Amitriptylin und Maprotilin auf.

Bei der schizoaffektiven Psychose ICD-Nr. 295.7 werden bei alleiniger AD-Gabe Amitriptylin und Imipramin in annähernd gleich hoher Tagesdosis appliziert, während unter jeweils zusätzlicher Gabe von Haloperidol oder Perazin die Ami-triptylin-Dosis reduziert wird. Imipramin wird in Kombi-nation mit Haloperidol geringfügig höher und mit Perazin niedriger wie bei alleiniger Gabe dosiert.

Als Ursache, daß bei der schizoaffektiven Psychose die durchschnittliche Amitriptylin-Tagesdosis bei gleich-zeitiger Verabreichung von Perazin am niedrigsten von

allen untersuchten Amitriptylin-Verordnungen ist, kann möglicherweise die höchste durchschnittliche Perazindosis mit 304,2 mg in Frage kommen. Es läßt sich in der Dosierung von Amitriptylin und Imipramin zu den Äquivalenzdosen nachweisen.

Bei der paranoiden Schizophrenie mit Depression ICD-Nr. 295.3 wird, mit Ausnahme der Kombination Imipramin und Haloperidol, als einziges AD nur Amitriptylin verordnet.

Imipramin wird entgegen den noradrenergen und serotonergen Äquivalenzdosen höher wie Amitriptylin dosiert.

4.2 Prospektive Untersuchung:

4.2.1 Methodische Probleme:

In unserer Studie stellt vor allem die geringe Fallzahl von 19 Patienten ein schwerwiegendes methodisches Problem dar, insbesondere die geringe Zahl (5 Patienten) männlicher Patienten. Diese ungleiche Geschlechterverteilung war entsprechend der höheren Morbidität von Frauen zu erwarten. Die geringe Fallzahl läßt sich damit erklären, daß nur Patienten mit einer endogenen Depression oder mit einer Depression im Rahmen einer zirkulären

Verlaufsform einer manisch-depressiven Psychose in die Studie aufgenommen wurden, nicht jedoch Depressionen anderer Genese.

Die Verlässlichkeit der Diagnose endogene Depression ergibt sich aus dem Verlauf der Erkrankung, vor allem wenn schon mehrere Phasen aufgetreten waren. Bei 3 Patienten, bei denen zum ersten Mal eine Depression diagnostiziert wurde, konnte sich ein Symptomwandel vollziehen, so daß aus der Beobachtung des Krankheitsverlaufs die Diagnose revidiert werden könnte. Eine weitere Diagnosenunsicherheit, bedingt durch die Beurteilung durch verschiedene Ärzte konnte gering gehalten werden, weil die Diagnosen anhand der Krankengeschichten nochmals überprüft wurden.

Die wash-out-Periode zu Beginn der Studie wurde meist eingehalten.

Die Dosis von 150 mg Clomipramin wurde jedem Patienten ungeachtet seinem Körpergewicht, d.h. also ungeachtet dem Verteilungsvolumen appliziert.

Ein schwerer Patient erhielt bezogen auf sein Körpergewicht eine zu geringe Dosis und ein leichter Patient eine zu hohe Dosis im Vergleich zum Normalgewichtigen Patienten. Da damit die Dosierung schwankt darf beim Vergleich der Plasmaspiegel nicht von einer gleichen Dosierung ausgegangen werden. Bei Untersuchungen von Plasmaspiegel ist

es üblich von einer gleichen Standarddosis auszugehen, da es sowohl im Rahmen der Studie in der Klinik, als erst recht in der täglichen Praxis schwer durchführbar ist, eine auf das Körpergewicht bezogene Dosis zu verarbeiten. Deshalb wurde auch in dieser Studie eine Standarddosis gewählt, wohlwissend, daß damit ein methodischer Fehler begangen wird. In der Literatur über Clomipramin-Serumspiegel z.B. ALTAMURA (2), TRÄSKMAN (55) wird ebenfalls häufig von einer festen Standarddosis ausgegangen.

Bei der Beurteilung der Depressionstiefe mit Hilfe der Hamilton-Skala können sich Fehler einschleichen, denn sie gehört zur Gruppe der Fremdbeurteilungsskalen mit 21 verschiedenen Symptomen, deren Schweregrad geschätzt wird.

Da diese Schätzung von verschiedenen Interviewern vorgenommen wurde besteht die Möglichkeit einer abweichenden Beurteilung. Die Interrater-Reliabilität, Item-Reliabilität als auch Validität wird als hinreichend zuverlässig beschrieben (5).

Das Aufnahmekriterium von 16 Punkten auf der Hamilton-Skala und die Einteilung in Responder, mittlere Responder und Non-Responder wurde nach strengen und validierten Kriterien gewählt.

Die Definition des Therapieerfolges und Einteilung der

Patienten in Responder mit einem Hamilton-Score von kleiner gleich 6, in mittlere Responder mit einer Punktzahl auf der Hamilton-Depressionsskala von 7 bis 12 und in Non-Responder mit mehr als 12 Punkten auf der Hamilton-Depressionsskala wurde gestützt auf die Untersuchung von SEIFERT (48). Danach wurden mehr als 90% der Patienten mit einem Hamilton-Score von kleiner gleich 6 innerhalb von 4 Wochen aus stationärer Behandlung entlassen, während Patienten mit gleicher Medikation und einem Hamilton-Score von 7 bis 12 Punkten im Mittel erst nach 8 Wochen als gut gebessert entlassen werden konnten. Patienten mit mehr als 12 Punkten auf der Hamilton-Depressionsskala wurden alle weiter einer geänderten Therapie unterzogen.

Bei der Definition der Responder wurde zusätzlich berücksichtigt, daß auch bei Gesunden in der Regel ein Punktwert zwischen 4 (46) und 6 (22) Punkten auf der Hamilton-Depressionsskala gemessen wird. Deshalb gewährleistet diese Responderdefinition mit großer Sicherheit eine Vollremission.

In dieser Studie liegen von insgesamt 13 Respondern 3 mit einem Score von 6 Punkten an der Grenze zu den mittleren Respondern. Ein Patient der zu Studienabschluß einen Hamilton-Score von 0 zeigt wird sich klinisch stärker von einem Patienten mit einem Score von 6 unterscheiden als dieser wiederum von einem Patienten mit einem Endscore von 7. In der Auswertung

jedoch wird der eine Patient als Responder betrachtet, der andere aber schon als mittlerer Responder. Diese Grenzfälle treten immer auf und deshalb ist es für die Beurteilung der Ergebnisse wichtig, die Anzahl der Grenzfälle zu beschreiben. Die Patienten waren angehalten die Selbstbefindlichkeitsbögen nach BECK (6) auszufüllen. Da von 19 Patienten nur 11 Patienten die Testbögen bearbeiteten und diese die Bearbeitung meistens nicht vollständig ausführten, konnte dieses Testverfahren nicht ausgewertet werden. Das Verhalten der Patienten, nicht selbst tätig zu werden, spricht für eine Beeinträchtigung der Patienten durch die Erkrankung.

4.2.2 Patientengruppe:

Die Geschlechtsverteilung in dem Patientenkollektiv mit einer Mehrheit an Frauen (15 Pat.) entspricht wie auch die Altersstrebweite von 24 bis 65 Jahren den bekannten ätiologischen Daten.

Das Alterspektrum liegt in der Studie von MONTGOMERY (43) bei 18 Patienten zwischen 21 und 78 Jahren mit einem Durchschnittsalter von $47,2 \pm 17,3$ Jahren. Ein mittleres Alter von $43,2 \pm 13,8$ Jahren errechnete FARAVELLI (21) in seiner Studie für 62 Patienten und TRÄSKMAN (55) beschreibt bei 27 Patienten ein Durchschnittsalter von 44 ± 14 Jahren.

In der Beschreibung des bisherigen Krankheitsverlaufs mußte auf anamnestische Angaben zurückgegriffen werden. Da dies keine objektiven Daten sind, können falsche Angaben nicht ausgeschlossen werden.

Die Fehlerhäufigkeit wird immer dann ansteigen, wenn über lange zurückliegende oder häufig eintretende Geschehnisse berichtet wird. Wenn ein Patient beispielsweise bis zu 20 Phasen einer Depression durchlaufen hat, ist die Möglichkeit gegeben, daß er die eine oder andere Phase vergessen hat mit aufzuzählen. Entsprechend können die Patienten zwar Angaben über frühere Behandlungsmaßnahmen machen, jedoch selten präzise welches Medikament in welcher Dosierung eingenommen wurde. Kritisch zu beurteilen ist damit auch die Bewertung eines früheren

Therapieerfolges mit einem bestimmten Medikament.

Für den Patienten einschneidendere Behandlungsmaßnahmen wie Schlafentzug oder Elektrokrampftherapie werden dem Patienten eher erinnerlich sein.

In der Patientengruppe überwiegt die monopolare Verlaufsform der Depression deutlich der bipolaren Verlaufsform. FARAVELLI findet eine ähnliche Verteilung in seinem Studienkollektiv. Die Anzahl der unipolaren Verlaufsform (39 Pat.) übertrifft die Häufigkeit bipolarer Verlaufsformen (19 Pat.).

Die Mehrzahl der Patienten unserer Studie ist gehemmt. Da die Studie nicht randomisiert ist und die Patienten erst in die Studie aufgenommen wurden, nachdem vom behandelnden Arzt unabhängig von der Studie eine Therapie mit CL beabsichtigt war, erklärt sich dieses Verhältnis zugunsten der gehemmten Patienten aus dem Wirkprofil des CL. Entsprechend dem KIELHOLZ-Schema (10) ist CL mit seinem stimmungsaufhellendem Wirkprofil eher bei gehemmten Patienten zu verabreichen.

Da im Durchschnitt jeder Patient bereits 4,5 Phasen durchlaufen hatte, ist die Wahrscheinlichkeit hoch, daß es sich jetzt wieder um eine erneute Phase der endogenen Depression handelt und beispielsweise nicht um ein depressives Zustandsbild im Rahmen einer Schizophrenie. Dennoch wurden 3 Patienten wegen mangelnder Sicherheit der Diagnose aus der Studie ausgeschlossen.

Die statistisch signifikante Korrelation ($p < 0,05$) zwischen der Phasenhäufigkeit und dem Hamilton-Score bei Aufnahme in die Studie zeigt, daß die Patienten umso kränker bei Studienbeginn waren, umso mehr Phasen sie durchlaufen hatten. Aus dem Vergleich der mittleren Punktzahl auf der Hamilton-Skala zu Beginn der Studie ($26,47 \pm 5,93$) mit den als Aufnahmekriterien geforderten 16 Punkten folgt, daß die Patienten stark depressiv bei Aufnahme in die Studie waren. MONTGOMERY (41) berichtet über einen mittleren Hamilton-Score von $23,3 \pm 4,6$ bei einem Studienkollektiv von 18 Patienten zu Studienbeginn. Einen ähnlich hohen Hamilton-Score ($25,1 \pm 5,5$) weist das Patientengut in der Studie von FARAVELLI (21) auf.

Die Anwendung einer Elektrokrampftherapie und eines Schlafentzugs bei einem Teil der Patienten zeigt, daß diese Patienten schon einmal schwerer erkrankt waren und möglicherweise auf eine medikamentöse Behandlung schlecht angesprochen haben.

Da bisher nur bei 2 Patienten Clomipramin verabreicht wurde, ist nicht anzunehmen, daß das Patientengut zugunsten eines Therapieerfolges durch das AD Clomipramin selektiert ist.

4.2.3 Therapieerfolg:

Ein Vergleich der klinischen Besserung ist durch verschiedene Definitionen der Responder erschwert.

FÄHNRIK (48) wählt eine 50%ige Abnahme des Hamilton-Ausgangsscores als Definition für Responder, während MONTGOMERY (41) zur Dokumentation des Therapieerfolgs die durchschnittliche Abnahme der Punktzahl auf der Hamilton-Skala heranzieht.

Eine prozentuale Besserung, berechnet anhand der Hamilton-Punkte verwendet FARAVELLI (21). In einem Teil ähnlich angelegter Studien werden auch andere Ratings eingesetzt, beispielsweise die MONTGOMERY-ASBERG-Depression-Scale in der Studie von TRÄSKMAN (55).

Die im folgenden aufgeführten Angaben über Responder können deshalb keine Vergleichszahlen sondern höchstens Richtwerte sein:

16 von 64 Patienten erreichten eine Reduktion um 60 bis 100% in der Studie von FARAVELLI (21). Das entspricht einem Responderanteil von 25% und liegt damit unter dem Ergebnis dieser Studie, obwohl der durchschnittliche Anfangsscore auf der Hamilton-Skala mit $25,1 \pm 5,5$ vergleichbar wäre, ebenso wie die Dosierung von 2 mg Clomipramin pro kg Körpergewicht. FÄHNRIK (20) berichtet über 20 Responder bei 30 Patienten (66%). Obwohl hier auch eine hohe Rate an Respondern auftritt, muß erwähnt

werden, daß FÄHNRIK (20) auch Patienten mit einer neurotischen Depression in seine Studie aufnahm und daß 6 Responder neurotisch depressiv waren. Der Hamilton-Score von durchschnittlich 23,3 Punkte sank in der Studie von MONTGOMERY (41) über einen Behandlungszeitraum von 28 Tagen auf 14,7 Punkte. Der Endwert liegt damit wesentlich höher, d.h. der Zustand der Patienten wurde nicht so gebessert als in der hier zu diskutierenden Studie mit einem mittleren Endwert von 6,47 bei einem durchschnittlichen Ausgangswert von 26,47. In beiden Studien wurde eine identische Dosis verabreicht.

32% der 22 Patienten besserte sich in der Studie von MOYES (50), so daß sie den für Responder geforderten Hamilton-Score von 6 Punkten oder weniger erreichten. Trotz gleicher Definition der Responder und entsprechender Dosis kann kein Vergleich durchgeführt werden, da eine Beschreibung der Depressionstiefe zu Studienbeginn fehlt.

In unserer Studie zeigt die Gruppe der Responder keine wesentliche Abweichung im mittleren Ausgangswert der Hamilton-Punkte von dem des Gesamtkollektivs. Die Responder waren damit im Durchschnitt nicht leichter erkrankt. Ein Vergleich mit der Gruppe der Non-Responder und der mittleren Responder ist wegen der geringen Anzahl nicht aussagekräftig.

Das mittlere Alter der Responder ist um etwa 2 Jahre jünger als das Durchschnittsalter aller Studienteilnehmer. Jedoch ist die Alterstreibreite der Responder zwischen 24 und 56 Jahren so groß, daß hier keine haltbare Aussage abgeleitet werden kann. Da die Gruppe der mittleren Responder und Non-Responder nur aus jeweils drei Patienten besteht, kann kein Durchschnittsalter errechnet werden. Vergleicht man dennoch das einzelne Lebensalter der mittleren Responder und der Non-Responder mit dem Durchschnittsalter der Responder, so sind alle, bis auf einen Non-Responder, älter als das Durchschnittsalter der Responder. Diese Ausnahme bei den Non-Respondern der jünger ist, ist zugleich auch der jüngste Patient des gesamten Studienkollektives. Damit kann kein Zusammenhang zwischen Alter des Patienten und Ansprechen auf die medikamentöse Therapie nachgewiesen werden.

Die Unterteilung des Kollektivs in agitierte und gehemmte Patienten zeigt, daß beide Gruppen vergleichbar gut auf die Therapie ansprechen: 3 von 5 agitierten Patienten und 10 von 14 gehemmten Patienten zählten zum Studienabschluß zu den Respondern. Keiner der Non-Respondern gehörte der Gruppe der agitierten Patienten an. Die Aussage, daß agitierte Patienten eher auf die Therapie ansprechen, läßt sich aus einer Gruppe von 5 Patienten nicht haltbar ableiten.

Die monopolare Verlaufsform der Depression ist öfter

bei den Respondern anzutreffen. Da jedoch insgesamt mehr monopolare Verlaufsformen in der Patientengruppe beschrieben wurden, ist diese Form der Depression nicht überdurchschnittlich häufig bei Respondern zu beobachten. Obwohl die zwei Non-Responder mit einer bipolaren Verlaufsform beide einen bipolar-II-Verlauf zeigten, gibt es keine Beziehung zwischen der Verlaufsform der Depression, monopolar, bipolar-I oder Bipolar-II und dem Therapieerfolg.

Eine wahnhafte Ausgestaltung der Depression wurde bei keinem Non-Responder dokumentiert, wohl jedoch bei allen drei mittleren Respondern. Da aber nur bei drei Respondern wahnhafte Erlebnisse bestanden, läßt sich vom Fehlen einer wahnhaften Ausgestaltung nicht auf einen schlechten Therapieerfolg schließen.

Die durchschnittliche Phasenhäufigkeit der Responder weicht nur unwesentlich von der des gesamten Kollektivs ab. Auch bei den mittleren Respondern und Non-Respondern zeichnet sich kein Zusammenhang zwischen Phasenhäufigkeit und Ansprechen auf Behandlung ab.

Als mögliche Ursache, daß keine der oben diskutierten Variablen eindeutig nur Respondern, mittleren Respondern oder Non-Respondern zugeteilt werden kann, muß zusammenfassend für alle Variablen folgender Punkt besonders erwähnt werden: Die Anzahl der Patienten, besonders

in der Gruppe der mittleren- und der Non-Responder ist gering im Vergleich zu der Streubreite der Variablen, z.B. Patientenalter 24 bis 65 Jahre.

4.2.4 Serumspiegel:

In der hier vorgelegten Studie liegt der mittlere CL-Serumspiegel des Gesamtkollektivs nach 28-tägiger Behandlung deutlich niedriger wie der DMCL-Spiegel. Nach diesem Behandlungszeitraum ist der steady-state für Clomipramin erreicht (41, 42).

MOYES (50) berichtete bei gleicher Dosis und gleichem Bestimmungsverfahren über entsprechende Plasmaspiegelwerte mit einem etwas höheren Spiegel an Clomipramin. Eine Ursache dafür mag sein, daß das AD bei der zitierten Studie nicht nur vormittags sondern auch abends um 18.00 Uhr verabreicht wurde. Mehr als doppelt so hohe Plasmaspiegel bestimmte MONTGOMERY (41) mittels Gaschromatographie bei gleicher Dosis jedoch am Abend gegeben.

Auch TRÄSKMAN (55) fand höhere Serumspiegel bei einer Dosis von 150 mg vormittags verabreicht. Die zum Teil abweichenden Literaturangaben über die Serumspiegelhöhe von CL und DMCL muß unter der starken interindividuellen Streubreite betrachtet werden (1, 12, 17).

Allen aufgeführten Studien und auch der vorliegenden Untersuchung ist ein wesentlich höherer DMCL- als CL-Spiegel gemein.

Wenn man die Serumspiegel getrennt in die willkürlich gewählten Gruppen Responder, mittlere Responder und Non-Responder diskutiert, so muß man anmerken, daß die Gruppe der mittleren Responder als auch der Non-Responder jeweils nur aus 3 Patienten besteht. Eine Aussage über Abweichungen der Serumspiegel bei diesen beiden Gruppen wäre deshalb nicht haltbar. VANDEL (56) fand bei einer täglichen Gabe von 75 oder 150 mg CL statistisch signifikant ($p < 0,05$) höhere DMCL-Serumspiegel bei Non-Respondern wie bei Respondern. Die Summen aus DMCL- und CL-Spiegel unterschieden sich entsprechend bei Respondern und Non-Respondern, jedoch wichen in diesen beiden Gruppen die CL-Serumspiegel nicht signifikant voneinander ab.

ALTAMURA (2) berichtet, daß Patienten die klinisch gut ansprachen, sich durch eine statistisch signifikant höhere Summe der CL- und DMCL-Spiegel auszeichneten. Vergleicht man die Serumspiegel von CL, DMCL und die DMCL-CL-Quotienten der 13 Responder unserer Studie mit den entsprechenden des Gesamtkollektivs, so finden sich keine wesentlichen Unterschiede.

Die Kernaussage der statistischen Bearbeitung folgt aus der signifikanten Korrelation der CL-Serumspiegel und

der prozentualen Besserung: Je niedriger trotz gleicher Dosis der CL-Spiegel im Serum ausfällt, desto ausgeprägter zeigt sich die Besserung der Depression. Die gleiche Aussage läßt sich auch aus der Beziehung zwischen CL-Serumspiegel und Hamilton-Score zu Studienende ableiten. Entgegen TRÄSKMAN (55), VANDEL (56) und MONTGOMERY (41) konnte keine Abhängigkeit der Serumspiegelhöhe des Metaboliten von den CL-Spiegeln gefunden werden. In diesem Zusammenhang muß man auch erwähnen, daß keine Korrelation zwischen DMCL-Spiegel und klinischem Ansprechen besteht.

VANDEL (55) berichtet übereinstimmend mit unseren Ergebnissen über negative Korrelation zwischen CL-Serumspiegel und therapeutischem Ansprechen, beurteilt mit Hilfe der Hamilton-Skala. Das Signifikanzniveau beträgt $p < 0,02$. Während VANDEL auch eine negative Korrelation für die DMCL-Serumspiegel und Besserung findet, kann in der hier vorgelegten Studie keine Beziehung zwischen den Metaboliten DMCL und der Abnahme der Depression nachgewiesen werden. BROADHURST (12) kann nur für die DMCL-Serumspiegel eine Beziehung zur klinischen Besserung aufzeigen, aber nicht für die Muttersubstanz.

Im Widerspruch zu VANDEL (56), BROADHURST (12) und zu dieser Studie korrelieren DMCL-Spiegel und Besserung der Depression positiv in der Studie von TRÄSKMAN (55). Während auch die Summe aus CL- und DMCL-Serumspiegel

eine positive Korrelation zur Klinik besitzt, kann TRÄSKMAN keine Beziehung zwischen CL-Spiegel und Depression nachweisen.

Weder für CL noch für DMCL besteht ein Zusammenhang zwischen Serumspiegel und therapeutischem Ansprechen in der Studie von SELDRUP (49).

Entgegen der hier zu diskutierenden Korrelation zwischen CL-Serumspiegeln und Klinik findet sich in der Studie von MOYES (42) keine Beziehung zwischen CL-Spiegel und Abnahme der Depression, aber auch übereinstimmend keine für DMCL-Spiegel und keine für den DMCL-CL-Serumspiegelquotienten. Zu einem gleichen Ergebnis führt die Studie von MONTGOMERY (41). Weder der Hamilton-Endwert, noch die prozentuale Besserung stehen in einer signifikanten Korrelation zu den CL-Serumspiegeln und den DMCL-Spiegeln. Dennoch berichtet MONTGOMERY über die Tendenz zu einer geringeren Besserung bei niedrigeren CL-Serumspiegel. Diese Tendenz ist widersprüchlich zu dem hier berichteten Ergebnis einer ausgeprägten Besserung bei niedrigeren CL-Spiegel. Dieses Ergebnis, ist im Gegensatz zu der von MONTGOMERY beobachteten Tendenz statistisch signifikant auf dem 1%-Niveau. Auch für den Metaboliten DMCL findet MONTGOMERY den tendenziellen Zusammenhang, daß hohe Serumspiegel mit einer geringeren Besserung gekoppelt sind.

Wenn man die Ergebnisse der hier zitierten Studien zusammenfaßt, kann die klinische Besserung umso stärker ausgeprägt sein, entweder je niedriger die CL-Serumspiegel sind, oder je höher die CL-Serumspiegel sind, oder aber kein Zusammenhang zwischen den Variablen klinische Besserung und CL-Serumspiegel bestehen. Diese verschiedenen, sich sogar widersprechenden Aussagen lassen sich nach Ansicht von FARAVELLI (21) vor allem auf Unterschiede in der Methodik zurückführen, solange keine methodologischen Kriterien vereinbart sind.

Die Angaben über die DMCL-Serumspiegel zeigen nur zwei Möglichkeiten: Mit Zunahme der DMCL-Serumspiegelhöhe sinkt die klinische Besserung oder aber es besteht keine Korrelation. Als eine mögliche Erklärung für diese Aussage bietet sich das Studienergebnis von FAVARELLI (21) an, daß bei frühem Krankheitsbeginn (vor dem 40. Lebensjahr) eine Korrelation zwischen DMCL und Besserung des Krankheitsbildes besteht, nicht aber bei höherem Erkrankungsalter. In dieser Untersuchung zeigt sich jedoch kein Zusammenhang zwischen dem Erkrankungsalter einerseits und der klinischen Besserung, den CL- und den DMCL-Serumspiegeln andererseits.

TRÄSKMAN (55) gibt in seiner Studie eine nichtlineare Beziehung zwischen CL-Spiegel und Lebensalter mit einem ausgeprägten Anstieg der Serumspiegel im höheren Alter an. Während diese Korrelation auf dem 1%-Niveau

signifikant ist, besteht keine zwischen DMCL und Alter. In unserer Studie kann ebenfalls ein Zusammenhang zwischen CL-Serumspiegel und Lebensalter nachgewiesen werden, jedoch liegt diese Aussage knapp unterhalb des statistisch abgesicherten Trends.

Die für Amitriptylin von JUNGKUNZ und KUSS (30) gefundene Beziehung zwischen Demethylierungsrate, i.e. der Quotient aus der Konzentration des demethylierten Metaboliten und Muttersubstanz und klinischer Besserung konnte sowohl in dieser Studie als auch in der von MOYES (42) nicht auf Clomipramin übertragen werden.

Analog zu KRAGH-SORENSEN (32), der bereits 1976 einen schlechten Therapieerfolg bei hohem Serumspiegel für Nortriptylin nachweisen konnte, kann das Ergebnis dieser Studie, daß mit Abnahme der Serumspiegelhöhe von CL die klinische Besserung ansteigt, interpretiert werden.

Die Hemmung der antidepressiven Wirkung bei hoher AD-Konzentration könnte auf einer Blockade monoaminergere Rezeptoren im Gehirn beruhen.

VANDEL (56) sieht als mögliche Ursache der negativen linearen Korrelation zwischen Serumspiegel von CL und DMCL eine Rezeptorblockade, die die Reuptake-Hemmung überlagert. Während VANDEL (57) früher

(im Jahr 1979) eine postsynaptische Rezeptor-Blockade in Anlehnung an die Befunde von SJÖQUIST (50) diskutierte, zieht er in seiner 1982 veröffentlichten Studie (56) auch eine präsynaptische Rezeptor-Blockade in Betracht. Jene präsynaptische Rezeptor-Blockade, die die Transmitterfreisetzung hemmt, könne durch eine hohe AD-Konzentration so stark ausgeprägt sein, daß sie einen Reuptake des Transmitters entgegenwirke. Die dadurch ansteigende Transmitterkonzentration in der Synapse würde zu einer Abnahme in der Rezeptordichte und damit zu einem verminderten Ansprechen auf die Neurotransmitter führen.

Ohne sich auf diese Hypothese zu stützen kann aus der Beziehung zwischen Abnahme der Serumspiegel und Ansteigen des Therapieerfolges für die Dosierung von Clomipramin eine einfache Empfehlung gegeben werden:

Wenn unter der Standarddosis an CL keine Abnahme des depressiven Krankheitsbildes eintritt, sollte nicht entsprechend der Gewohnheit bei vielen anderen Medikamenten die Dosis erhöht werden, sondern im Gegenteil die Clomipramindosis reduziert werden. Auch sollte man das Versagen einer früher durchgeführten CL-Therapie unter dem Gesichtspunkt sehen, daß eine Erhöhung der Dosis mit der Absicht noch einen Therapieerfolg zu erreichen, möglicherweise erst recht den Mißerfolg der Behandlung gefestigt hat.

5. Zusammenfassung und Schluß:

In dieser Arbeit wird zuerst der Frage nachgegangen, ob die Dosierung von Antidepressiva gemäß den meßbaren Wirkungen der Antidepressiva auf noradrenerge oder serotoninerge Synapsen erfolgt. Dann wird in einer prospektiven Untersuchung bei endogen depressiven Patienten der Zusammenhang zwischen klinischer Wirkung und Plasmakonzentrationen des Antidepressivums Clomipramin und dessen Metaboliten Demethylclomipramin überprüft.

In einer retrospektiven Untersuchung wurde die mittlere Dosis der vier häufigsten Antidepressiva den pharmakologischen Äquivalenzdosen in Bezug auf das noradrenerge und serotoninerge System gegenübergestellt.

Das bei stationären Patienten des Jahres 1981 am häufigsten verordnete AD war Amitriptylin, gefolgt von Clomipramin, Imipramin und Maprotilin. Am niedrigsten dosiert wurde Amitriptylin mit 127,2 mg und am höchsten Maprotilin mit 154,0 mg. Keine Beziehung zu den Äquivalenzdosen in Bezug auf das noradrenerge als auch auf das serotoninerge System stellte sich dabei dar. Auch die verabreichte Gesamtmenge der AD wies keine Relation zu den Äquivalenzdosen auf. In Kombination mit dem Neuroleptikum Haloperidol lag bei allen vier AD die Tagesdosis niedriger als bei alleiniger Anwendung. Mit Ausnahme von Maprotilin, das höher dosiert wurde, waren die AD-Tagesdosen in

Kombination mit dem Neuroleptikum Perazin reduziert.

Im Rahmen der prospektiven Untersuchung erhielten 25 Patienten mit endogener Depression über eine Behandlungsdauer von 28 Tagen 150 mg Clomipramin täglich oral verabreicht. 13 Patienten erreichten den für Responder geforderten Endwert von 0 bis 6 Punkten auf der Hamilton-Depressionsskala, 3 Patienten den für mittlere Responder geforderten Bereich von 7 bis 12 Punkten und 3 Patienten wurden als Non-Responder eingestuft. 6 Patienten wurden nicht gewertet.

Weder das Lebensalter, die Phasenhäufigkeit noch der Verlauf der Psychose wiesen eine Korrelation mit dem Therapieerfolg auf. Der Clomipraminserumspiegel betrug nach 28 Behandlungstagen $85,52 \pm 36,03$ ng/ml und der Serumspiegel des demethylierten Metaboliten $179,84 \pm 66,83$ ng/ml. Der niedrigste Clomipraminserumspiegel wurde mit 42 ng/ml und der höchste mit 170 ng/ml gemessen. Der Demethylclomipraminserumspiegel schwankte zwischen 72 ng/ml und 329 ng/ml.

Eine statistisch signifikant negative Korrelation ($r = -0,56124$) stellte sich zwischen der prozentualen Besserung und den Clomipraminserumspiegeln dar, d.h. je niedriger der Clomipraminserumspiegel lag, umso ausgeprägter zeigte sich die prozentuale Besserung. Entsprechend korrelierte der Clomipraminserumspiegel signifikant ($r = 0,55825$) mit der Punktezahl auf der

Hamilton-Depressionsskala am Ende der Behandlungsperiode, d.h. je höher der Clomipraminserumspiegel zu Abschluß der Behandlung lag, desto schwerer depressiv war der Patient. Für den Demethylclomipraminserumspiegel als auch für den Demethylierungsquotienten konnte keine Beziehung zur prozentualen Besserung oder Punktezahl auf der Hamilton-Depressionsskala nachgewiesen werden.

L I T E R A T U R

- 1 ASBERG, M., CRONHOLM, B., SJÖQUIST, F., TUCK, D.:
Relationship between plasma level and
therapeutic effect of nortriptyline.
Br. Med. J., 3, 331-334 (1971).
- 2 ALTAMURA, A.C., CONTE, G., GRIECO, G., MELORIA, J.,
VITA, A. and SACCHETTI, E.:
Plasma Chlorimipramine and Mianserin
Levels and Urinary MHPG in Primary
Depressive Patients.
Biological Psychiatry, 1158-1161, (1981).
- 3 BALDERSARINI, J.:
The Basis for Ammi Hypothesis in
Affective Disorders.
Arch. Gen. Psychiatry, 32, 1087-1093,
(1975).
- 4 BARBACCIA, M.L., BRUNELLO, N., CHUANG, D.M., COSTA, E.:
On the mode of action imipramine:
Relationship between serotonineric axon
terminal function and down-regulation
of β -adrenergic receptors.
Neuropharmacol. 22, 373-383, (1983).
- 5 BAUMANN, U.: Methodische Untersuchungen zur Hamilton-
Depressions-Skala.
Arch. Psychiat. Nervenkr. 222, 359-375,
(1976).
- 6 BECK, A.T., WARD, C.H., Mendelson, M., MOCK, J.,
ERBANGH, J.:
An Inventory for Measuring Depression.
Arch. Gen. Psychiatry, 4, 561-571,
(1961).
- 7 BENKERT, O., HIPPIUS, H.:
Antidepressiva.
In: Psychiatrische Pharmakotherapie,
ed. by Benkert O. und Hippus H.,
S. 41-83, Berlin, Heidelberg, New York,
Springer Verlag, (1980).

- 8 BENKERT, O., HIPPIUS, H.:
Antidepressiva.
In: Psychiatrische Pharmakotherapie,
ed. by Benkert O. und Hippius H.
3. Auflage, S. 10, Berlin, Heidelberg,
New York, Springer Verlag, (1980).
- 9 BENKERT, O., HIPPIUS, H.:
Antidepressiva.
In: Psychiatrische Pharmakotherapie,
ed. by Benkert O. und Hippius H.
3. Auflage, S. 13, Berlin, Heidelberg,
New York, Springer Verlag, (1980).
- 10 BENKERT, O., HIPPIUS, H.:
Antidepressiva.
In: Psychiatrische Pharmakotherapie,
ed. by Benkert O und Hippius H.
3. Auflage, S. 25, Berlin, Heidelberg,
New York, Springer Verlag, (1980).
- 11 BICKEL, M.H: Metabolism of antidepressants.
In: Handbook of Experimental Pharmacology
Vol. 55: Psychotropic Agents, part 1, ed.
by Hoffmeister F. And Stille G.,
S. 551-572, Berlin-Heidelberg-New York,
Springer, (1980).
- 12 BROADHURST, A.D., JAMES, H.D., DELLA CORTE, L.,
HEELEY, A.F.:
Clomipramin plasma level and clinical
response.
Postgrad. Med. J. 53 (Suppl.4), 139-145,
(1977).
- 13 BRODGEN, R.N., HELL, R.C., SPEIGHT, J.M., AVERY, G.S.:
Mianserin: A review of its pharmacological
properties and therapeutic efficacy in
depressiv illness.
Drugs 16, 273-301.
- 14 BUNNEY, W.E., DAVIES, J.W.:
Norepinephrine in depressive reactions.
A review.
Arch. Gen. Psychiat. 13, 483-494, (1965).

- 15 CHARNEY, D.S., MENKES, D.B., HENINGER, G.R.:
Rezeptor sensitivity and the mechanism
of action of antidepressant treatment.
Arch. Gen. Psychiatry 38, 1160-1180,
(1981).
- 16 DEGWITZ, R., HELMCHEN, H., KOCKOTT, G., MOMBOUR, W.:
Diagnoseschlüssel und Glossar psychiatrischer
Krankheiten.
9. Revision, Kapitel V, Berlin-Heidelberg,
New York, Springer, (1980).
- 17 DELLA CORTE, L., BROADHURST, A.D., SGARAGLI, G.P.,
FILIPPINI, S., HEELEY, A.F., JAMES, H.D., FARAVELLI, C.,
PAZZAGLI, A.:
Clinical response and tricyclic plasma
levels during treatment with Clomipramine.
Br. J. Psychiatry 134, 390-400, (1979).
- 18 EDWARDS, S., KUMAR, V.:
A Survey of Prescribing of Psychotropic
Drugs in a Birmingham Psychiatric Hospital.
British Journal of Psychiatry 145, 502-507,
(1984).
- 19 FÄHNDRICH, E.:
Effect of sleep deprivation as a predictor
of treatment response to antidepressant
medication.
Acta psychiatr. scand. 68, 341-344, (1983).
- 20 FÄHNDRICH, E.:
Clinical and Biological Parameters as
Predictors for Antidepressant Drug Responses
in Depressed Patients.
Pharmacopsychiat. 16, 179-185, (1983).
- 21 FARAVELLI, C., BALLERINI, A., AMBONETTI, A., BROADHURST, A.D.
DAS, M.:
Plasma Levels and Clinical Response during
Treatment with Clomipramine.
Journal of Affective Disorders 6, 95-107,
(1984).
- 22 FAVA, G.A., KELLNER, T., MUNARI, F., PAVAN, L.:
The Hamilton Depression Rating Skale in
Normals and Depressives.
Acta. psych. scand. 66, 26-32, (1982).

- 23 GRAM, L.F., CHRISTIANSEN, J.:
First-pass metabolism of imipramin
in man.
Clin. Pharmacol. Ther. 17, 555-562, (1975).
- 24 HALL, H., OEGREN, S.O.:
Effects of antidepressant drugs on different
receptors in the brain.
Eur. J. Pharmacol. 70, 393-407,
- 25 HAMILTON, M.: Development of a Rating Scale for Primary
Depressive Illness.
Brit. J. Soc. Clin. Psychol. 6, 278-296,
(1967).
- 26 HORN, A.S.: The mode of action of tricyclic antidepressants:
a brief review of recent progress.
in: Birdwood G.F.B., Hoffbrand B.J.:
Biological aspects of Clomipramin III,
pp 9-12
Postgraduate Medical Journal 1980, 56
(Suppl. 1) 9-12.
- 27 HYTTEL, J., CHRISTENSEN, A.V., FJALLAND, B.:
Neuropharmacological Properties of Amitriptyline,
Nortriptyline and their Metabolites.
Acta pharmacol. et. toxicol. 47, 53-57,
(1980).
- 28 HYTTEL, J.: Citalopram, Basic and clinical studies.
Neuro-Psychopharmacol and Biol.
Psychiat., Vol. 6, 275-276, (1982).
- 29 IVERSEN, L.L., MACKAY, A.V.P.:
Pharmacodynamics of antidepressants
and antimanic drugs.
In: Psychopharmacology of Affective Disorders
PAYKEL, E.S. Coppen A.
S. 60-90,
New York-Toronto: Oxford University Press,
(1979).
- 30 JUNGKUNZ, G.; KUSS, H.J.:
Amitriptyline and its demethylation-rate.
Lancet, ii, 1263, (1978).

- 31 KLINE, N.S., LOOMER, H.P., SAUNDERS, J.C.:
A clinical and pharmacodynamic evaluation
of iproniazid as a psychic energizer.
Psychiat. Res. Pub. Amer. Psychiat. Ass. 8,
129, (1957).
- 32 KRAGH-SÖRENSEN, P., EGGERT-HANSEN, CH., BAASTRUP, P.CH.,
HOIDBERG, E.F.:
Self-Inhibiting Action of Nortriptylin's
Antidepressive Effect at High Plasma Levels,
Psychopharmacologia, 305-312, (1976).
- 33 KUHN, R.: Über die Behandlung depressiver Zustände
mit einem Iminodibenzyl-Derivat.
Schweizer Medizinische Wochenschrift 87,
1135-1140, (1957).
- 34 KUSS, H.J.: Quantitative Bestimmung trizyklischer
Antidepressiva im Patientenplasma mit
Hochdruckflüssigkeitschromatographie.
unveröffentlicht.
- 35 KUSS, H.J., KRÜGER, H., JUNGKUNZ, G.:
Chemical Pharmacology of Tricyclic Anti-
depressants.
unveröffentlicht.
- 36 LANGER, G., SCHÖNBECK, G.:
Serumspiegel der Antidepressiva:
Allgemeine Erörterung.
In: Psychopharmaka, ed. by Langer G. and
Heimann H., S. 115-116, Wien-New-York,
Springer, (1983).
- 37 LANGER, G., SCHÖNBECK, G.:
Metabolismus der Antidepressiva.
In: Psychopharmaka, ed. by Langer G. and
Heimann H., S. 112-115, Wien-New York,
Springer, (1983).
- 38 LAPIN, I.P., OXENKRUG, G.F.:
Intensification of the central serotonergic
processes as a possible Determinant of the
thymoleptic effect.
Lancet 5, 132-136, (1969).

- 39 MAITRE, C., MOSER, P., BAUMANN, P.A., WALDMEIER, P.C.:
Amine uptake inhibitors: Criteria of selectivity.
In: Biogenic Amines and Affektiv Disorders
ed. by Svensson, T.H. and Carlsson, A.
Acta Psychiatr. Scand. 61, Suppl. 280,
97-110, (1980).
- 40 MATUSSEK, N.:
Neurobiologie und Depression.
Med. Wschr. 20, 109-112, (1966).
- 41 MONTGOMERY, S.A., McAULEY, R., MONTGOMERY, D.B., DAWLING, S.,
BRAITHWAITE, R.A.:
Plasma concentration of clomipramine and
desmethyldclomipramine and clinical response
in depressed patients.
Postgraduate Medical Journal, 131-133,
(1980).
- 42 MOYES, i.C.A., RAY, R.L., MOYES, R.B.:
Plasma levels and clinical improvement a
comparative study of clomipramine and
amitriptyline in depression.
Postgraduate Medical Journal, 127-129,
(1980).
- 43 MÜLLER; W.E.:Neurobiochemische Wirkung von Amitriptylin
und anderen Antidepressiva.
In: Wie aktuell ist Amitriptylin für die
Therapie der Depression? ed. by Beckmann H.
and Sieberns S., S. 21-33, Köln, Troponwerke,
(1985).
- 44 MÜLLER, W.E.:Wirkungsmechanismus der Antidepressiva:
Die Amin-Hypothese im neuen Gewand.
Pharmacie heute, 3, 205-210, (1985).
- 45 RANDRUP, A., BRAESTRUP, C.:
Uptake inhibition of biogenic amines by
newer antidepressant drugs:
relevance to the dopamine hypothesis of
depression.
Psychopharmacol. 53, 309-314, (1977).
- 46 ROBINSON, D.S., COOPER, T.B., HOWARD, D., CORCELLA, J.,
ALBRIGHT, D.:
Amitriptyline and Hydroxylated Metabolite
Plasma Levels in Depressed Outpatients.
J. Clin. psychopharmacol. 5, 83-88, (1985).

- 47 SCHILDKRAUT, J.J.:
The catecholamine hypothesis of affective disorders:
A Review of supporting evidence.
Am. J. Psychiat. 122, 509-522, (1965).
- 48 SEIFERT, G.J.:
Untersuchung therapeutischen Vorgehens
bei endogenen Depressionen.
Eine retrospektive Studie.
Inaugural Dissertation, Ludwig-Maximilians-
Universität München, 1985.
- 49 SELDRUP, J.: Relating Plasma Levels of Clomipramine and
Clinical Response.
Journal of International Medical Research,
97-110, (1981).
- 50 SJÖQUIST, F.: Monitoring of antidepressant drug plasma
levels: the next ten years.
Prog. Neuropsychopharmacol, 3, 201-210,
(1979).
- 51 SPITZER, L., ENDICOTT, J., ROBINS, E.:
Forschungsdiagnose Kriterien (RDC)
deutsche Bearbeitung: Klein H.E.
S. 64-65, Beltz Verlag, Weinheim und Basel,
(1982).
- 52 SUGRUE, M.F.: Do antidepressants possess a common
mechanisms of action?
Biochemical Pharmacology, 32, 1811-1817,
(1983).
- 53 SULSER, F.: Antidepressant Drug Research: Its Impact
on Neurobiology and Psychobiology
pp 1-20
in: Costa E. Racaquia: Typical and Atypical
Antidepressant: Molecular mechanisms.
Raven Press New York, (1982).
- 54 SULSER, F.: Deamplification of noradrenergic signal
transfer by antidepressants: A unified
Catecholamin-Serotonin hypothesis of
affective disorders.
Psychopharmacol. Bull. 19, 300-303,
(1983).

- 55 TRÄSKMAN, L., ASBERG, M., BERTILSSON, L., CRONHOLM, B.,
MELLSTRÖM, B., NECKERS, L., SJÖDQUIST, F., THOREN, P.
and TYBRING, G.:
Plasma Levels of Chlorimipramine and its
Demethyl Metabolite During Treatment of
Depression.
Clinical Pharmacology and Therapeutics,
600-610, (1979).
- 56 VANDEL, B., VANDEL, S., JOUNET, J.M., ALLERS, G. and
VOLMAT, R.:
Relationship between the Plasma Concentration
of Clomipramine and Desmethylclomipramine
in Depressive Patients and the Clinical
Response.
European Journal of Clinical Pharmacology,
15-20, (1982).
- 57 VANDEL, B., VANDEL, S., ALLERS, G., BECHTEL, P., VOLMAT, R.:
Interaction between amitriptyline and
phenothiazine in man: effect on plasma
concentration of amitriptyline and the
correlation with clinical response.
Psychopharmacology, 65, 187-190, (1979).
- 58 VETULANI, J., STAWARZ, R.J., DINGELL, J.V., SULSER, F.:
A Possible Common Mechanism of Action
of Antidepressant Treatment.
Naumyer-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 293,
109-114, (1976).
- 59 VETULANI, J.: Complex action of antidepressant treatment
on central adrenergic system: Possible
relevance to clinical effects.
Pharmacopsychiatria, 17, 16-121, (1984).
- 60 WALDMEIER, P.C.:
Noradrenergic Transmission in Depression:
Under- or Overfunction?
Pharmakopsychiat., 14, 3-9, (1981).
- 61 WALDMEIER, P.:
Neurobiochemische Wirkungen antidepressiver
Substanzen.
In: Psychopharmaka, ed. by Langer G. and
Heimann, H., S. 65-80, Wien-New York,
Springer, (1983).

Häufig verwendete Abkürzungen:

AD	=	Antidepressiva
CL	=	Clomipramin
DMCL	=	Demethylclomipramin
NL	=	Neuroleptika
Pat.	=	Patienten

L E B E N S L A U F

Ernst Ehgartner	
geb. am	14.08.1958 in München
als Sohn von	Fritzi Ehgartner geb. Lehrer Ernst Ehgartner
65 - 69	Volksschule Kirchseeon
69 - 78	Gymnasium Grafing
78 - 79	Grundwehrdienst
79 - 85	Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians- Universität München
seit März 1986	Assistenzarzt im Bezirks- krankenhaus Haar

